Zur Darstellung im Pyronring substituierter Chromone.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans-Erhard Richter

aus Düsseldorf (Rhld.)

Marburg (Lahn)
Buchdruckerei Franz Fischer, Kugelgasse 1 (am Kalbstor)
1926

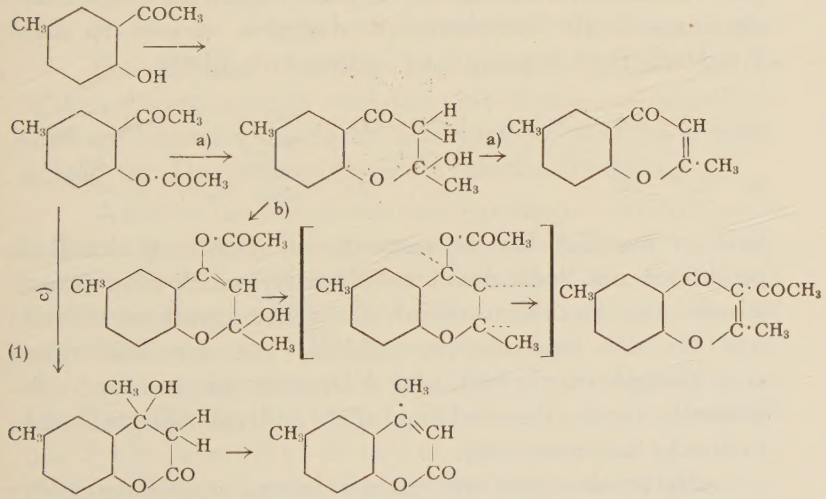
Von der philosophischen Fakultät der Philipps-Universität zu Marburg
als Dissertation angenommen am 15. Januar 1926.
Berichterstatter: Geh. Reg.-Rat Professor Dr. K. v. Auwers.
Tag der mündlichen Prüfung: 1. März 1926.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

I. Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus.

Als Wittig[1]) die Entstehung eines Gemisches von Chromon- und Cumarin-Derivaten bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf o-Acetophenole bekannt gab, eine neue Synthese, die die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet, versprach er den Reaktionsmechanismus aufzuklären. Dies geschah mit F. Bangert[2]), zeitlich mit dieser Arbeit parallel gehend und führte zur Aufstellung folgenden Schemas (1).



Durch Ausschaltung aller anderen Möglichkeiten stellte man fest, dass die Chromon- und Cumarinbildung über den Ester des o-Acetophenols von statten geht (1a, 1c)

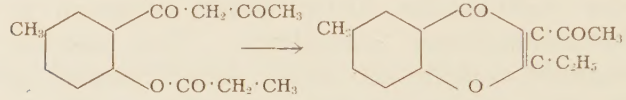
1) B. 57, 88 (1924).

2) Dissertation, Marburg 1926.

und die des Acetochromons (1b), also auch die Bildung des Chromons selbst, über ein Oxychromanon-Derivat als Zwischenprodukt verläuft.

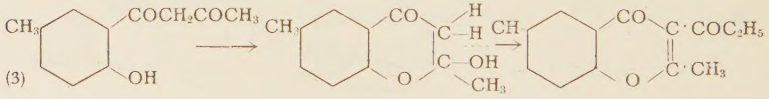
Unter der Voraussetzung nämlich, dass die Acetochromonbildung aus dem o-Acetylaceto-p-kresol durch Einwirkung eines Säureanhydrids und des zugehörigen Natriumsalzes unter Veresterung zu einfacher Wasserabspaltung führt, hätte bei der Einwirkung von Propionsäureanhydrid und Natriumpropionat nach (2) das 2-Aethyl-3-aceto-6-methyl-chromon entstehen müssen:

(2)



Der Reaktionsverlauf nach (3) unter Annahme eines Oxychromanons als Zwischenglied dagegen musste zu dem 2·6-Dimethyl-3-propionyl-chromon führen.

(3)

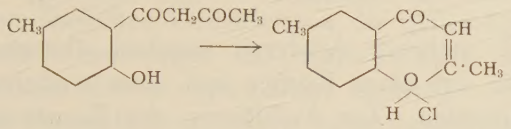


Und in der Tat konnte man durch Verseifung des Endproduktes mit Soda das 2·6-Dimethyl-chromon fassen, womit der Reaktionsverlauf für diese Synthese direkt und für die Benzo-γ-pyron-bildung bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf o-Acetophenole durch Ausschaltung aller anderen Möglichkeiten indirekt bewiesen war.

Natürlich suchte man eines solchen Zwischenproduktes habhaft zu werden, indem man z. B. in der Kälte in die absolut-ätherische Lösung des 2-Oxy-5-methyl-acetylacetophenons[3]) trockenes Salzsäuregas einleitete (4). Man erhielt aber das Oxoniumsalz des 2·6-Dimethyl-

3) B. 57, 95 (1924).

chromons. Spuren Salzsäure liessen den Körper bis auf Spuren von Oxoniumsalzbildung unverändert.

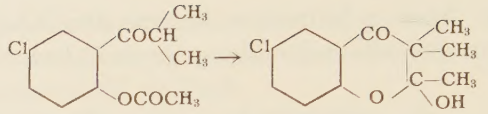
(4) 

Auch der Versuch, durch Einwirkung von Magnesium auf den Acetylester des 2-Oxy-5-methyl-ω-brom-acetophenons zu dem gewünschten Produkt zu gelangen, scheiterte. Doch mochte dies an der schweren Zugänglichkeit und Unreinheit des Esters liegen, denn er wurde durch kurzes Kochen des Bromacetophenons mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat gewonnen, und es wird im Kap. V gezeigt werden, dass man auf diesem Wege sehr leicht zum 2·6-Dimethyl-chromonol-3 gelangen kann.

Erst als man sämtliche Wasserstoffatome, die für die Wasserabspaltung nach erfolgtem Oxychromanon-ringschluss in Frage kommen, durch das fester haftende Methyl ersetzte, gelang die Darstellung eines Oxychromanonderivates.

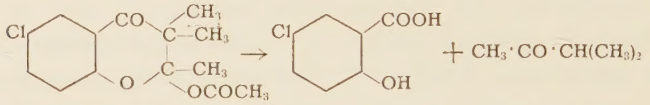
Aus dem Isobuttersäureesterdes p-Chlorphenols stellte ich mittels der Friesschen Verschiebung[4]) 2-Isobutyro-4-chlorphenol[5]) her und kochte das so erhaltene und besonders gereinigte Produkt mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Hierbei erhielt man einen Körper, den man wegen seiner Leichtlöslichkeit zur Reinigung im Vakuum destillierte. Man glaubte nach dem Schema (5) das 2·3·3-Trimethyl-2-oxy-6-chlor-chromanon in der Hand zu haben, indem das tertiäre H-Atom der Isobutyrogruppe unter Ringbildung an den Sauerstoff der Acetylgruppe gewandert war. Dieses Oxychromanon konnte sich dann wieder verestert haben.

4) B. 41, 4273 (1908).
5) Diss. Baum, Marburg 1925.

(5) 

Doch mehrere Analysen ergaben übereinstimmend Werte, die auf einen Körper mit einer weiteren Acetylgruppe stimmten. Zur Aufklärung der Konstitution nahm man daher Spaltungen mit Alkali und Säure vor.

Beim Behandeln mit Alkali konnte man erwarten, dass die Estergruppe verseift und der Chromanonring zerstört wurde und sich ähnlich wie bei den Chromonen neben Methyl-isopropyl-keton die 5-Chlor-salizylsäure nach folgendem Schema (6) bildete.

(6) 

Das flüchtige Keton wurde in einer Vorlage kondensiert und als p-Nitro-phenylhydrazon mit einem Vergleichspräparat, das im Auftrage des Herrn Geh. Rat v. Auwers hergestellt war, identifiziert. Aus dem Kolbenrückstand liess sich noch eine Säure[6]) gewinnen, die zwar die auf eine Salizylsäure deutende Violettfärbung mit Eisenchlorid gab, sich jedoch nicht aus Wasser umkristallisieren liess im Gegensatz zu der erwarteten und bekannten 5-Chlorsalizylsäure[7]), mit der sie in der Mischprobe eine Depression von 20° gab. Die Analyse stimmte auf ein Mehr von einer Acetylgruppe, die also in den Kern getreten war.

Für den Platz dieser Acetylgruppe lassen sich Wahrscheinlichkeitsargumente geltend machen. Kaum

6) Die gleiche Säure und Methyl-isopropyl-keton erhielt man auch beim Zusammenbringen von Oxychromanonester mit Alkoholat in augenblicklicher Reaktion.

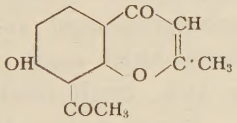
7) B. 6, 170 (1873).

kommt ihr die 5-Stellung im Chromanonring zu; einmal dürfte das ungesättigte Chlor die ungesättigte Acetylgruppe abstossen und andrerseits spricht bei den hier den Chromonen ähnlichen Verhältnissen die glatte Aufspaltung des Oxychromanonringes zur Salizylsäure und dem entsprechenden Keton gegen diese Stellung.

Denn bekanntlich[8]) fördern zwar Substituenten in 5-Stellung die Bildung von Chromonen, verhindern jedoch die Spaltung mit Alkali in der erwähnten Richtung und leiten sie zum entsprechenden o-Acyl-phenol; man hätte also hier das Isobutyrophenol zurückerhalten müssen.

Auch die 7-Stellung kommt wegen der Nachbarschaft des negativen Chlor und der m-Stellung zum Sauerstoff kaum in Frage, so dass nur noch die 8-Stellung übrig bleibt. Ein ähnlicher Fall liegt übrigens bei dem 2-Methyl-7-oxy-8-aceto-chromon[9]) vor (7), das bei der Verschiebung des Acetats des 2-Methyl-7-oxy-chromons nach Fries[10]) entsteht.

(7)



Dass die Acetylgruppe hier nicht, wie erwartet, in die 6- sondern in die 8-Stellung gewandert war, liess sich durch Abbau zum 2·6-Diaceto-1·3-dioxy-benzol nachweisen[11]).

Zur Sicherstellung der Konstitution des Oxychromanonderivates unternahm man verschiedene Versuche, diese Säure aufzubauen. Die Darstellungsweise nach

8) Simonis, „Chromone". In Ahrens Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Bd. 24, 336 (1917). Im folgenden als „Simonis Chromone" bezeichnet.

9) Diss. Bangert.

10) a. a. O.

11) Bangert l. c.

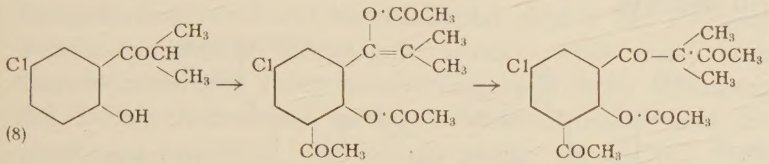
Kolbe[12]) durch Einleiten von Kohlendioxyd in die Schmelze des 2-Aceto-4-chlor-phenols brachte nicht die Spur der gewünschten Salizylsäure. Weiterhin — um noch eine Synthese anzuführen — stellte man sich durch Spaltung von 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon[13]) mit Natronlauge die 5-Chlor-salizylsäure[14]) her und veresterte diese zum entsprechenden Aspirin[15]). Doch bei der vorsichtig ausgeführten Fries'schen Verschiebung erhielt man einen Teil durch Verseifung entstandene 5-Chlor-salizylsäure, während der soda-unlösliche Rest unangegriffenes Aspirin darstellte.

Ausser der bisher behandelten Einwirkung von Alkali auf das Oxychromanonderivat nahm man auch eine solche mit 30prozentiger Schwefelsäure vor. Hier erhielt man unter Sprengung des Ringes ein Öl, das in seinen Eigenschaften, wie Violettfärbung seiner alkoholischen Lösung mit Eisenchlorid, Bildung eines schwerlöslichen Natriumsalzes, hohem Siedepunkt und Grünlichfärbung beim Stehen an der Luft dem Isobutyrophenol äusserst ähnelte. Man hatte aller Wahrscheinlichkeit nach das 3-Aceto-5-chlor-isobutryophenol vor sich, doch reichte die Substanz zur Analyse nicht aus. Diese befremdende Tatsache, dass der Pyronring mit Säure aufspaltet, ist auf die auflockernde Wirkung der Hydroxylgruppe in 2-Stellung zurückzuführen.

Angesichts des abweichenden Verhaltens gegenüber Säure war die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass unter Enolisation des Isobutyrophenols beide Hydroxylgruppen sich veresterten und bei gleichzeitigem Eintritt einer weiteren Acetylgruppe in den Benzolkern ein dem Oxychromanonderivat isomerer Körper entstanden war, der sich weiterhin unter Bildung des Acetylesters des 2-Aceto-

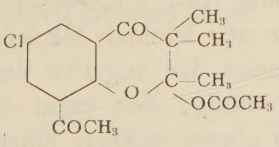
12) J. pr. 10, 99 (1874).
13) Simonis, Chromone S. 393.
14) a. a. O.
15) A. 367, 233 (1909).

4-chlor-6-acetylisobutryo-phenols in ein 1·3-Diketon umgelagert haben konnte, dessen Aufspaltung mit Alkali zu den gleichen Produkten wie die des Oxychromanons führen musste (8).



(8)

Die Unmöglichkeit dieser Diketonbildung liess sich dadurch erweisen, dass man das Isobutyrophenon[16]) nach der Friedel-Crafts'schen Reaktion gewann und eine Probe in das Semicarbazon[17]) verwandelte. Sodann kochte man das Keton verschiedene Zeiten mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, doch zeigten sich die Siedepunkte aller aufgearbeiteten Produkte gleich und sämtliche Proben waren als Semicarbazone unter sich und mit dem des Isobutyrophenons identisch. Damit ist nachgewiesen, dass eine Veresterung nicht stattgefunden hat, also in unserem Falle dem Einwirkungsprodukt von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf 2-Isobutyro-4-chlor-phenol die Konstitution des Acetats des 2-Oxy-2·3·3-trimethyl-6-chlor-8-aceto-chromanons zukommt (9).



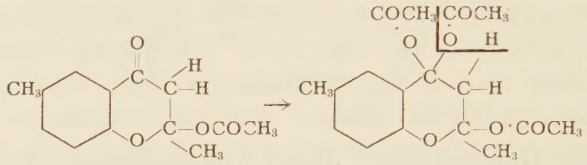
(9)

War also die Oxychromanonbildung als Zwischenphase auf dem Wege zum Chromon und Acetochromon sichergestellt, so liessen sich für die weiteren Glieder der Reaktion Wahrscheinlichkeitsgründe anführen, auf Grund deren Bangert zu folgender Ansicht gelangte. Nach er-

16) B. 22, 3250 (1898).
17) Soc. 99, 1882 (1911).

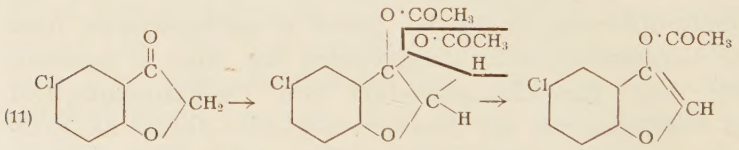
folgter Oxychromanonbildung lagert sich, wenn man der Werner'schen Ansicht folgen will, zunächst Essigsäureanhydrid an das Carbonyl im Pyronring an und nach Essigsäure-Abspaltung hat sich der Enolester gebildet (10 und 1b).

(10)



Eine ähnliche Reaktion trat bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf das 5-Chlor-cumaranon ein; es bildete sich nämlich unter Enolisation der Ketogruppe das Acetat des 3-Oxy-5-chlor-cumarons, auf das, da es aus anderen Gründen dargestellt wurde, noch zurückzukommen ist (11).

(11)



Dass tatsächlich dies Acetat[18]) vorlag und nicht Substitution unter Bildung des 1-Acetyl-derivates eingetreten war, beweist ausser der leichten Rückverwandelbarkeit in das 5-Chlor-cumaranon der negative Verlauf des Versuchs der Semicarbazonbildung, der beim 6-Chlor-cumaranon ohne weiteres[19]) zu einem solchen führte. Dass der Versuch, zu einem ähnlichen Acetylierungsprodukt des 2.3-Dimethyl-chromanons[20]) zu gelangen, fehlschlug, darf nicht wundernehmen, da ja hier die im Oxychromanonderivat

18) Vgl. v. Auwers, A. 421, 89 (1920), der das 1-Aethyl-3-5-dimethyl-2-acetoxy-cumaron darstellte.

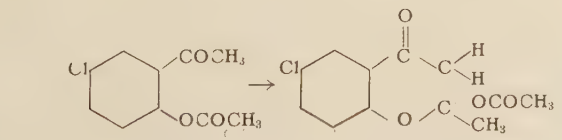
19) Vgl. A. 421, 115 (1920).

20) E. Lämmerhirt, Diss. Marburg 1919, S. 45.

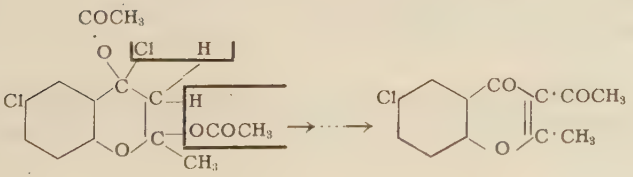
vorliegende 1 · 3-Diketonverknüpfung, die eine Enolisation begünstigt, fehlt.

Da das einmal gebildete Acetat des 3-Oxy-5-chlor-cumarons auch durch geduldige weitere Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat nicht in das 1-Aceto-4-chlor-cumaranon umgelagert wurde, wird man diese unwahrscheinliche Acetylwanderung auch beim Übergang des 2-Oxy-chromanons in das 3-Aceto-chromon nicht anzunehmen brauchen. Es kommt daher als nächste Stufe eine nochmalige Abspaltung von Essigsäure (oder Wasser) zwischen den Atomen 2 und 3 in Frage, wodurch sich ein labiler Körper mit einer cumulierten Doppelbildung bildet, der sich sofort in das stabile 3-Aceto-2-6-dimethyl-chromon umlagert, wobei jetzt die Acetylgruppe an das benachbarte Kohlenstoffatom wandert, dem nach der Thiele'schen Theorie der grösste Betrag an freier Valenzkraft zukommt (1b).

In diesem Zusammenhang sei eine merkwürdige Bildung von 3-Acyl-chromonen erwähnt. Als man nämlich Acetylchlorid auf 2-Aceto-4-chlor-phenol in Gegenwart von Chlorcalcium einwirken liess, erhielt man ausser dem gewünschten Acetat noch das 2-Methyl-3-aceto-6-chlor-chromon, das man sich demnach nach folgendem Schema (12) entstanden denken muss.



(12)

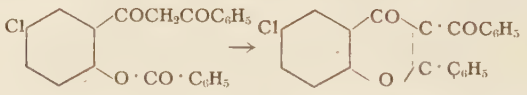


Analog ist dann auch die Bildung des 2-Aethyl-3-propionyl-6-chlor-chromons aus Propionylchlorid und 2-Aceto-4-chlorphenol eingetreten[21]).

Dass man bei der Umwandlung des 2-Oxychromanonderivates in ein 3-Acylchromon auch eine Keto-Enol-Tautomerie des Oxychromanons annehmen kann, wobei sich dann Essigsäureanhydrid an die Doppelbindung anlagern und nachher zweimal Essigsäure abgespalten werden kann, sei der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus gab für die Weiterverfolgung der Synthese wertvolle Richtlinien. Als man beispielsweise noch an die Entstehung von Chromonen und Cumarinen durch direkte Wasserabspaltung aus den entsprechenden Estern glaubte, suchte man der Bildung des 3-Benzoyl-6-chlor-flavons dadurch besonders entgegen zu kommen, dass man das Benzoat des 2-Benzoylaceto-4-chlor-phenols mit den verschiedensten wasserabspaltenden Mitteln behandelte (13).

(13)



Im Lichte der neuen Oxychromanontheorie jedoch erscheinen diese Versuche von vornherein gegenstandslos.

II. Vorversuche.

Nach Aufklärung des Reaktionsmechanismus konnte man zur Feststellung des Gültigkeitsbereichs dieser Synthese schreiten, die sich in zwei Gruppen teilen lässt. Einmal wurden Substituenten im Benzolkern, andererseits

21) Diese Bildung von 3-Acyl-chromonen wurde natürlich weiterhin verfolgt, doch blieben die Versuche wegen Verschmierung der Produkte erfolglos.

solche im Pyronkern auf ihren Einfluss auf den Verlauf der Reaktion geprüft.

Ausser dem einfachsten Vertreter der 2-Acyl-phenole, dem 2-Aceto-phenol selbst, mit dem Tahara[22]) die gleiche Synthese versucht, aber vorzeitig und ergebnislos abgebrochen hatte, wurden an substituierten Phenolen untersucht das:

2-Aceto-4-methyl-phenol,
2-Aceto-5-methyl-phenol,
2-Aceto-6-methyl-phenol,
2-Aceto-3·5-dimethyl-phenol,
2-Aceto-1-naphthol,
1-Aceto-2-naphthol,
2-Aceto-4-methyl-6-nitro-phenol,
2-Aceto-1·4-dioxy-benzol und das
4·6-Diaceto-1·3-dioxy-benzol.

Sie alle gingen die Kondensation ein, wobei es sich zeigte, dass Substituenten in 5-Stellung und besonders solche ungesättigter Natur (Cl, NO_2, OH) die Bildung von Chromonen in verhältnismässig kurzer Zeit begünstigen[23]).

Ehe man sich jedoch dem experimentellen Hauptteil der vorliegenden Arbeit, der Feststellung des Einflusses von Substituenten im Pyronkern, zuwandte, waren noch einige Vorarbeiten zu erledigen.

Nach der ursprünglichen Methode von Wittig[24]) brauchte man zur Darstellung der Chromone aus den entsprechenden Acylphenolen 3 Mol der oftmals teueren Säureanhydride; nämlich eines zur Veresterung, ein weiteres zur Wasserabspaltung und das dritte zur Bildung von Acylchromon. Nun lag es nahe, die Phenole zu verestern und sodann mit einem möglichst billigen Kondensations-

22) B. 25, 1284 (1892).
23) Vgl. Bangert, a. a. O.
24) a. a. O.

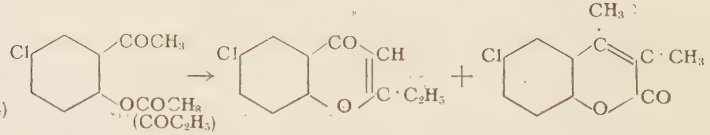
mittel die Wasserentziehung vorzunehmen. Denn auf diese Weise hätten sich zwei Mol der teueren Anhydride sparen lassen können. Doch leider zeigte es sich erstens, dass die gewünschten Ester der 2-Acylphenole oftmals nur in schlechter Ausbeute zugänglich sind.

Durchschnittlich die besten Ergebnisse erzielte man, wenn man das Acetophenol mit granuliertem Natrium in benzolischer Lösung in das Phenolat verwandelte und auf dieses ein Säurechlorid einwirken liess. Auf diesem Wege stellte man u. a. das Acetat des 2-Aceto-4-chlor-phenols sowie den neutralen Bernsteinsäureester des 2-Propio-4-chlor-phenols her.

Für die Darstellung anderer Ester erwies sich die direkte Einwirkung des Säurechlorids, ev. unter Zusatz von Chlorcalcium als besonders günstig. Die hierbei zweimal beobachtete Bildung von Acylchromonen hat schon im 1. Kapitel Erwähnung gefunden. Jedenfalls musste für jeden Ester erst die geeignete Methode, besonders in Bezug auf Einwirkungszeit und -temperatur erprobt werden.

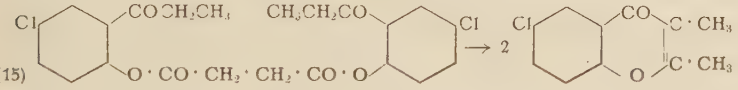
Hatte man jedoch einen Acylphenol-ester dargestellt, so erhob sich eine weitere Schwierigkeit, indem bei Behandlung mit einem andern Anhydrid der gleichen Reihe stets Umesterung eintrat. So erhielt man beispielsweise, als man das Acetat des 2-Aceto-4-chlor-phenols mit Propionsäureanhydrid und Propionat behandelte, statt des erwarteten 2-Methyl-6-chlor-chromons und 4-Methyl-6-chlor-cumarins ein Gemisch von 2-Aethyl-6-chlor-chromon und 3·4-Dimethyl-6-chlor-cumarin (14).

(14)

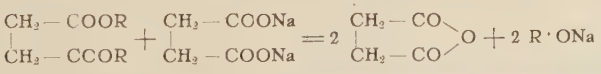


Eine derartige Umesterung wurde von Bangert am Acetat des 2-Methyl-4-aceto-phenols durchgeführt, das sich glatt in das Propionat verwandeln liess.

Ähnliche Umesterungen konnte man im Verlauf der Arbeit noch mehrfach beobachten. So trat sie beispielsweise[25]) bei der Behandlung des Propionats des 2-Aceto- und 2-Propio-4-chlor-phenols mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf; und beim Kochen des Benzoates des 2-Aceto-4-chlor-phenols mit dem gleichen Anhydrid trat dieselbe Umesterung sogar des Benzoesäurerestes ein, wie die Endprodukte 4-Methyl-6-chlor-cumarin und 2-Methyl-6-chlor-chromon, die man glatt und einheitlich fasste, dartaten. Noch eine Umesterung dieser Art sei hier erwähnt. Als man nämlich auf den neutralen Bernsteinsäureester des 2-Propio-4-chlor-phenols Essigsäureanhydrid und Natriumacetat einwirken liess, erhielt man in glatter Reaktion 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon (15).

(15) 

Der besonders glatte Reaktionsverlauf findet vielleicht eine Erklärung in der ringförmigen Struktur des Bernsteinsäure-skelettes, das bestrebt ist, den Fünfring zum Anhydrid zu schliessen. In diesem Sinne ist wohl auch die merkwürdige quantitative Verseifung des Esters zum 2-Propio-4-chlor-phenol zu deuten, die beim Eintragen in eine Schmelze von Bernsteinsäureanhydrid und Succinat eintritt und die nach folgender Gleichung verläuft (16):

(16) 

Dass die Verseifung nicht erst beim Aufarbeiten, also bei der Berührung mit Wasser, eingetreten war, wurde durch besonderen Versuch erwiesen.

Schliesslich variierte man auch noch die wasserentziehenden Mittel und suchte das Natriumacetat durch

25) Weitere Umesterungen siehe Versuchsteil.

Phosphorpentoxyd, konz. Schwefelsäure oder Zinkchlorid zu ersetzen, Versuche, die zu Schmieren führten, während Essigsäureanhydrid allein die 2-Aceto-phenole unberührt liess. Welchergestalt das Natriumacetat an der Reaktion teilnimmt, und wie es mit einem anzunehmenden Additionsprodukt zwischen ihm und Essigsäureanhydrid, auf das manche Zeichen deuten, bestellt ist, sollen spätere Untersuchungen zu ergründen suchen.

In unserm Falle jedenfalls erwies sich die ursprüngliche Methode als die ergiebigste. Aber eine wesentliche Verbesserung zeitigten die Vorversuche doch. Zwar benötigt man zu den Kondensationen die verschiedenen Säureanhydride und Salze, doch stellte es sich heraus, dass man sie keineswegs direkt anzuwenden braucht, sondern dass es genügt, sie in einer Reaktion aus dem entsprechenden Säurechlorid und der berechneten Menge Natriumsalz zu bilden und ohne sie zu isolieren gleich weiter zu benutzen, wenn man es nicht vorzieht, sie nach der eleganten Methode von Autenrieth[26]) rein darzustellen.

III. Chromone mit unbesetzter 3-Stellung.

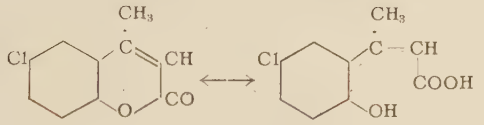
Wie schon die Betrachtung des Schemas (1) zeigt, sind bei der Bildung von Chromonen mit unbesetzter 3-Stellung der Entstehung von 3-Acyl-chromonen die Wege geebnet. Wenn nun auch noch Cumarin hinzukommt, so erhält man Gemische, die zu entwirren zum mindesten verlustreich ist. Denn die vorzügliche Methode der Trennung solcher Gemische mittels der Oxoniumsalze der Chromone[27]) versagt hier leider bei den 6-gechlorten Produkten, deren saurer Charakter die Bildung solcher Oxoniumsalze nicht mehr gestattet.

26) B. 39, 4102 (1906).
27) Bangert a. a. O.

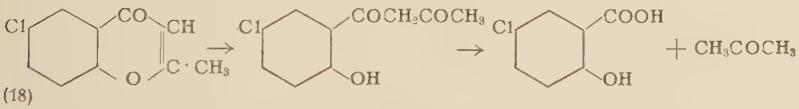
Zur Trennung oder wenigstens zum Nachweis der Komponenten solcher Gemische arbeitete man im wesentlichen nach zwei Methoden.

Kochte man sie mit Natronlauge einige Zeit, so öffnete sich der Laktonring des Cumarins zur entsprechenden Cumarinsäure (17), während nach Abspaltung der Acetogruppe in 3-Stellung beim Chromon sich dessen Ring zu einem Oxyphenyl-diketon öffnete, das unter dem Einfluss des Alkalis weiterhin in Salizylsäure und ein Keton zerfiel (18.)

(17)



(18)



Beim Ansäuern der alkalischen Lösung schloss die Cumarinsäure ihren Ring zurück (17), während man aus der Menge der Salizylsäure, die sich mit Soda entziehen liess, auf die Quantität des gebildeten Chromons schliessen konnte, über dessen Struktur das in einer Vorlage aufgefangene Keton als p-Nitrophenyl-hydrazon Aufschluss gab. In unserm Beispiel des 2-Methyl-6-chlor-chromons entsteht so Aceton, während beim 2-Aethyl- oder 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon natürlich beide Male Aethyl-methyl-keton, jeweils zunächst in der Enolform, auftreten muss. Auf diese Weise stellte man z. B. die Umesterung bei der Behandlung des Propionates des 2-Aceto-4-chlorphenols mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat fest.

Eine weitere Arbeitsweise, die zwar die Gewinnung der Acylprodukte nicht gestattet, stellt die sog. Alkoholat-Methode dar. Denn dieses Reagens spaltet die beiden Ringe unter Bildung der Cumarinsäure und des

entsprechenden Oxyphenyl-1·3-diketons auf. Beim Ansäuern bildet jene das Lakton zurück, während sich dieses mit wässriger Natronlauge ausziehen lässt. Beim Einwerfen in konzentrierte Schwefelsäure oder Kochen mit Eisessig unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure geht es dann wiederum Ringschluss ein.

In diesem Sinne trennte man beispielsweise das Gemisch von 3·4-Dimethyl-6-chlor-cumarin und 2-Aethyl-6-chlor-chromon, das durch Einwirkung von Propionsäureanhydrid und Propionat auf 2-Aceto-4-chlor-phenol entstanden war. Andrerseits liess sich aus Gemischen von Chromonen und ihren 3-Acylderivaten wenigstens das Chromon unter Abspaltung der Acylgruppe gewinnen, wie dies im Falle des 6-Chlor-flavons, das man durch Einwirkung von Benzoesäure-anhydrid und Benzoat auf 2-Aceto-4-chlor-phenol erhalten hatte, bewerkstelligt wurde.

Nur versagten leider derartige Aufspaltungen mit Alkoholat öfters, wie Versuche mit 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon[28]) und 2-Aethyl-3-methyl-6-chlor-chromon dartaten, die nicht beim Oxyphenyl-diketon stehen blieben, sondern zum entsprechenden 2-Acylphenol führten. Ähnlich wurde z. B. auch das Gemisch von 2-Isopropyl-6-chlor-chromon und 2-Isopropyl-3-isobutyro-6-chlor-chromon, das man der Einwirkung von Isobuttersäure-anhydrid und Natrium-isobutyrat auf 2-Aceto-4-chlor-phenol verdankte, von Alkoholat angegriffen.

Doch war dies für den Verlauf der Arbeit nicht sehr hinderlich. Denn während der Darstellungsweise für Chromone mit unbesetzter 3-Stellung die erwähnten Mängel anhaften, ändert sich das Bild erfreulicherweise, sowie man die fragliche Stelle besetzt hält. Zugleich wird die Cumarinbildung dann zurückgedrängt, so dass man in verhältnis-

28) Vgl. den analogen Fall bei Simonis und Petscheck B. 46, 2019 (1913).

mässig kurzer Zeit und guter Ausbeute zu einheitlichen Chromonen und unter bestimmten Bedingungen auch Cumarinen gelangt, die man nur umzukristallisieren braucht.

Eine Übersicht der bei den Chromonen mit unbesetzter 3-Stellung herrschenden Verhältnisse wird an Hand einer Tabelle mit der Besprechung der valenzchemischen Seite dieser Synthese verbunden werden.

IV. Darstellung von Chromonen mit besetzter 3-Stellung.

Zugleich eine neue Methode zur Bestimmung der Valenzbeanspruchung organischer Reste.

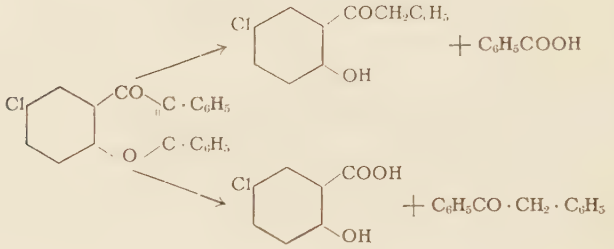
Ehe wir zur Begründung des erfreulichen Umschwungs beim Übergang zu Chromonen mit besetzter 3-Stellung schreiten, möchte ich an Hand bereits vorliegenden Materials auf die mannigfaltige Anwendbarkeit dieser Synthese hinweisen.

Während die gleichzeitige Bildung des 3-Benzoylderivates die Ausbeute an 6-Chlor-flavon auf 70% herabdrückt, konnten 3-substituierte Flavone in durchweg guten Ausbeuten einheitlich gewonnen werden. So gelang es, die 3-Stellung beim 6-Methyl-flavon nach einander mit Methyl, Aethyl, n-Propyl, i-Propyl und Phenyl zu besetzen[29]).

In der Reihe des 6-Chlor-chromons gelangte man zum 2-Methyl-3-phenyl-6-chlor-chromon, und kurz darauf durch Behandeln des 2-Phenylaceto-4-chlor-phenols mit Benzoesäureanhydrid und Benzoat statt mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zum 2 · 3-Diphenyl-6-chlorchromon, dem ersten Vertreter dieser bisher unbekannten Körperklasse. Auffallend ist seine grosse Beständigkeit gegen Alkali. Erst nach 16stündigem Kochen mit 40%iger Kalilauge gelang die Aufspaltung zum Nachweis des

29) Die Synthesen der 6-methylierten Flavone wurden von Herrn Sälzer nach den hier beschriebenen Methoden für eine demnächst erscheinende Arbeit ausgeführt.

Chromoncharakters, bei der neben dem 2-Phenylaceto-4-chlor-phenol und Benzoesäure noch 5-Chlor-salizylsäure nachgewiesen wurde. Doch vollzieht sich die Spaltung in letzterer Richtung so geringfügig, dass das vierte Spaltprodukt, Desoxy-benzoin, nicht zu fassen war (19).



(19)

Das 2·3-Diphenyl-6-chlor-chromon bildet ein Monoxim in alkalischer Lösung. Bei der so grossen Alkalibeständigkeit liegt hier jedoch kein Grund vor, eine Ringsprengung bei der Oximierung anzunehmen, wie sie bei dem 2·6- und 2·8-Dimethyl-chromon nachgewiesen werden konnte[30]).

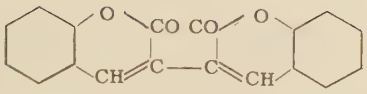
Ein Gegenstück zu dem eben genannten Diphenylchromon stellt der erste Körper der bisher ebenfalls unbekannten Gruppe der Diphenyl-cumarine, das 3·4-Diphenyl-6-chlor-cumarin dar.

Einen weiteren interessanten Vertreter baute Herr Sälzer in dem 2-Styryl-3-phenyl-6-methyl-chromon aus 2-Phenylaceto-4-methyl-phenol durch Einwirkung von Zimtsäureanhydrid und zimtsaurem Natrium auf.

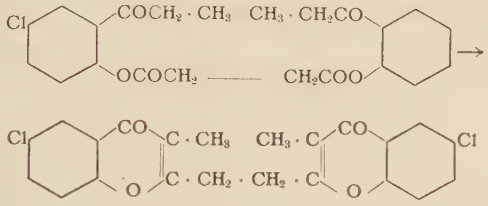
Endlich seien hier noch Versuche erwähnt, zu dimolekularen Produkten zu gelangen; hatte doch Fittig[31]) bereits ein Dicumarin aus Salizylaldehyd, bernsteinsaurem Natrium und Essigsäureanhydrid erhalten (20).

30) Bangert a. a. O.
31) A. 255, 275 (1889).

(20)



Ähnlich hoffte man durch Wasserabspaltung aus dem Bernsteinsäure-ester des 2-Propionyl-4-chlor-phenols zu einem Dichromon zu gelangen (21).



(21)

Doch scheiterten die Versuche an der eingangs erwähnten Umesterung, sodass 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhalten wurde.

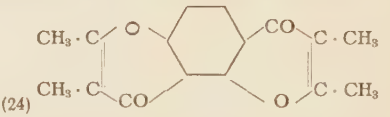
Schlugen diese Versuche fehl, so glückte andererseits die Darstellung der Benzo-di[γ-pyrone]. Schon Bangert gelangte durch Behandeln des 2-Methyl-7-oxy-8-aceto-chromons (vgl. Schema 8) mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zum α,α′-Dimethyl-β′-aceto-benzo-1·6-3·2-di[γ-pyron]. Die Synthese litt unter dem Mangel der unbesetzten 3-Stellung, der sich durch Verwendung des 4·6-Dipropionyl-resorcins[32]) beheben liess. Aus ihm erhielt man mühelos unter Einwirkung von Benzoesäure-anhydrid und Benzoat das α,α′-Diphenyl-β·β′-dimethyl-1·6-3·4-benzo-di[γ-pyron] (22).

(22)

32) Dargestellt analog dem 4·6-Diaceto-resorcin nach Eykman. Chem. Weekblad, II, 59—72 (1905) und C. 1905, 814.

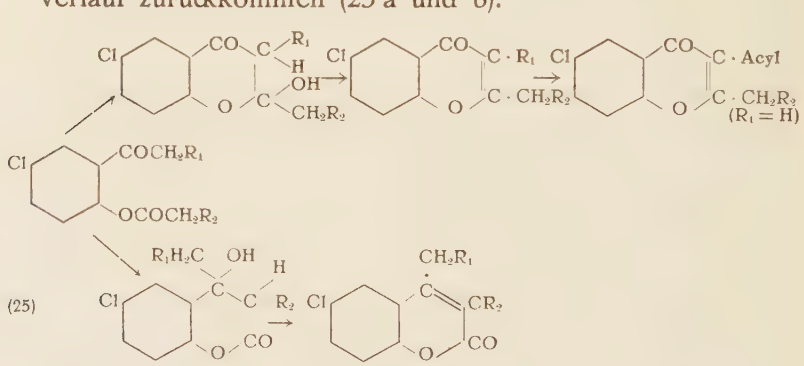
Und beim Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat gelangte man zum α,α′,β,β′-Tetramethyl-benzo-1·6-3·4-di[γ-pyron] (23). Kürzlich glückte Herrn Dr. Wittig die Synthese des α,α′,β,β′-Tetramethyl-benzo-1 · 6-3 · 2-di-[γ-pyrons] (24), so dass die beiden interessanten Isomeren, sowohl das der Anthracen- wie der Phenanthren-reihe leicht zugänglich geworden sind, Körper, deren nähere Untersuchung interessante Ergebnisse zu zeitigen verspricht.

(25)



(24)

Wollen wir nunmehr dazu übergehen, den glatten Verlauf der Synthese von Chromonen mit besetzter 3-Stellung zu erklären, so müssen wir nochmals auf den Reaktionsverlauf zurückkommen (25 a und b).



Betrachten wir einmal den Acetylester des 2-Aceto-4-chlor-phenols (R_1 und R_2 = H), so wandert bei dem schliesslich zum Chromon oder Acetochromon führenden Ringschluss zum Oxychromanonderivat eines der beiden R_1 benachbarten Wasserstoffatome zum Carbonyl der Estergruppe, wie sich streng beweisen liess. Gleichzeitig jedoch lockert sich auch ein H-Atom in der Nachbarschaft von R_2, wandert zum Carbonyl der Acetogruppe und bildet so

unter Ringschluss das Zwischenprodukt auf dem Wege zum Cumarin. Das Verhältnis, in dem beide Reaktionen nebeneinander verlaufen, hängt also von der reaktionskinetischen Geschwindigkeit des Übergangs der R_1 und R_2 benachbarten Wasserstoffatome an das „gegenüberliegende" Carbonyl oder mit anderen Worten von der Haftfestigkeit dieser Wasserstoffatome an ihrem Kohlenstoff ab.

Nun ist die Gruppe $-CO \cdot CH_2 \cdot R$ einmal direkt als Acylrest, das andere Mal durch Vermittlung von Sauerstoff in Estergruppierung an den Benzolkern gebunden. Das bedingt einen grundlegenden Unterschied im Verhalten der R_1 und R_2 benachbarten Wasserstoffatome. Denn die direkte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung entnimmt der Acylgruppe mehr Valenzkraft als sie im zweiten Falle für ihr Haften am Sauerstoff benötigt. Daher bleibt für die R_1 benachbarten Wasserstoffatome weniger Bindekraft als für die neben R_2 befindlichen; d. h. sie werden schneller zum Übergang bereit sein als die R_2 benachbarten. Dies kommt zum Ausdruck in dem Befund, dass sich bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf 2-Aceto-4-chlor-phenol (R_1 und $R_2 = H$) Chromon : Cumarin im Verhältnis 2:1 bildete[33]).

Abgesehen von der durch die Natur der verschiedenen Bindungsverhältnisse bedingten Verschiedenheit in der Haftfestigkeit der R_1 und R_2 benachbarten Wasserstoffatome wird diese natürlich durch Variation der Reste R_1 und R_2 stark beeinflusst. Je mehr Valenz die eingeführten Reste zu ihrer Bindung benötigen, desto weniger bleibt für den benachbarten Wasserstoff übrig, umso leichter wird er sich an das entfernte Carbonyl begeben und im gleichen Moment, jedenfalls im Verhältnis zu der Übergangszeit in ausserordentlich kurzer Zeit, ist auch bereits die Endstufe der Reaktion erreicht.

33) B. 57, 90 (1924).

Dass dieser reaktionskinetisch zu nehmende Übergang z. B. zum Oxychromanonderivat unter den hier angewandten Bedingungen sehr langsam vor sich geht im Vergleich zu der schnellen Folge der weiteren Reaktionsstufen, geht aus folgendem hervor. Zur Bildung des 2·6-Dimethyl-3-acetochromons aus 2-Aceto-p-kresol und Essigsäureanhydrid und Natriumacetat sind 16 Stunden notwendig, während sich der gleiche Körper aus 2-Acetylaceto-p-kresol durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat nachweislich über die gleichen Stufen in 2 Minuten bildet[34]). Im zweiten Falle tritt also die Bildung des Oxychromanonderivates etwa tausendmal schneller ein und in der gleichen Zeit sind die anderen Stufen noch dazu durchlaufen.

Unterwirft man also die verschiedensten 2-Acylphenole der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, variiert somit R_1 bei $R_2 = H$ und stellt den Endpunkt des Umsatzes fest, so hat man in der zum Übergang des R_1 benachbarten Wasserstoffs und zum Durchlaufen der übrigen Reaktionsstufen benötigten Zeit einen zahlenmässigen Wert für die Valenzbeanspruchung des Restes R_1.

Leider kam man nicht früh genug zu dieser Erkenntnis, so dass zu einer Auswertung dieser Methode zur Bestimmung der Valenzbeanspruchung organischer Reste im Rahmen dieser Arbeit die Zeit mangelte. Daher sind die diesem Kapitel in Tabellen beigefügten Ergebnisse nur als Vorversuche zu werten, da sie unter nicht streng vergleichbaren Bedingungen gewonnen wurden. Auch wurden die Versuche, da es sich hier zunächst um die Erzielung guter Ausbeuten handelte, wohl meist länger als notwendig im Laufen erhalten.

Die Prüfung des Verlaufs der Reaktion und Feststellung des Zeitpunkts ihrer Beendigung nahm man folgendermassen vor. Eine Probe wurde zur Zersetzung des

34) Bangert a. a. O.

Essigsäureanhydrids und Entfernung des Natriumacetats mehrfach mit Wasser ausgekocht und sodann mit kalter Natronlauge zur Beseitigung noch nicht umgesetzten Phenols verrieben, dessen Menge man durch Ansäuern bestimmte und das bei beendeter Reaktion überhaupt fehlte. Das so erhaltene Gemisch kochte man danach mit Natronlauge, bis Lösung eingetreten war und man nach dem Ansäuern ein Gemenge von Cumarin und Salizylsäure bezw. Acetophenol erhielt, dem man die Säure oder das Phenol mit kalter Soda oder Natronlauge entzog, um die einzelnen Glieder zur Reinigung umzukristallisieren.

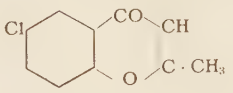
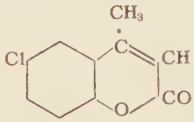
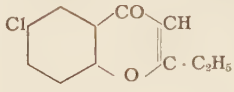
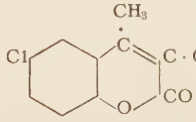
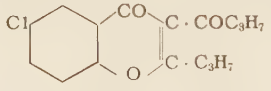
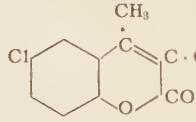
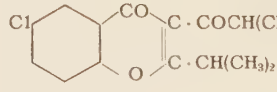
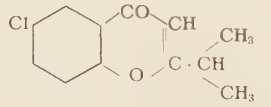
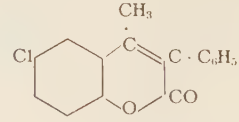
Wenn Dimroth[35]) davor warnt, aus Reaktionsgeschwindigkeiten auf Affinitätsgrössen, also nach Nernst[36]) auf die Kräfte, die die Atome im Molekülverbande aneinander ketten, zu schliessen, so scheinen solche Schlüsse innerhalb der hier vorliegenden homologen Reihen unbedingt zulässig. Natürlich hat der quantitativen Verfolgung dieser Methode eine Untersuchung des Einflusses des Lösungsmittels vorauszugehen, da ja nach Dimroth manche Umlagerungsgeschwindigkeiten der Löslichkeit umgekehrt proportional sind. Derartige Untersuchungen sollen streng vergleichbar unter Ausschaltung aller Fehlerquellen demnächst auf dieser Basis unternommen werden.

Betrachten wir nunmehr zum Vergleich der Valenzbeanspruchung die beigegebenen Tabellen, so bietet sich Interessantes im wesentlichen auf der Tafel I, wo wir bei $R_1 = H$ aus dem Verhältnis der Endprodukte Schlüsse ziehen können.

Während bei R_1 und $R_2 = H$ das Verhältnis Chromon zu Cumarin als 2:1 gefunden wurde, verschob sich dieses bei $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, also Einwirkung von Propionsäureanhydrid und Propionat auf 2-Aceto-4-chlor-phenol, nach 1:4 zu Gunsten des Cumarins. Man sieht hier mit grosser

35) A. 377, 127 (1910).
36) Theor. Ch. Stuttgart 1909, 35.

Tabelle I.

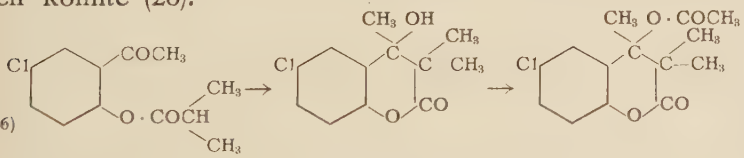
Körper	Schm.-punkt	Einw.-Zeit	Einw.-Temp.	Ausbeute	Bemerkungen
	116°	5 St.	170°	Chromon : Cumarin = 2 : 1	$R_1 = H$, $R_2 = H$
	187°				
	138°	5 St.	190°	Chromon : Cumarin = 1 : 4	$R_1 = H$, $R_2 = CH_3$
	141°				
	66°	7 St.	170°	80% Chromon, fast kein Cumarin	$R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$
	123 bis 125°				
	—	6 St.	180°	Verseifung durch Alkoholat	$R_1 = H$, $COCH_2R_2 = COCH(CH_3)_2$
					
	192°	2 St.	180°	95%	$R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$

Deutlichkeit, wie der Eintritt des mehr Bindekraft benötigenden Methyls an die Stelle des Wasserstoffs die benachbarten H-Atome lockert, so dass der Reaktionsverlauf nach dem Cumarin (25 b) in den Vordergrund tritt.

Bei dem nächsten Gliede, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, bei der Einwirkung von Buttersäureanhydrid und Butyrat auf 2-Aceto-4-chlor-phenol, überwiegt scheinbar verblüffender Weise die Acylchromon-bildung ganz bedeutend. Doch löst sich dieser scheinbare Widerspruch leicht bei der Überlegung, dass Aethyl $-CH_2 — CH_3$ ja als Methyl aufzufassen ist, in dem ein H-Atom durch das mehr Valenz beanspruchende Methyl ersetzt ist, so dass das ganze Aethyl weniger Valenz benötigen darf als Methyl[37]).

Eigentümlich berührt der Verlauf der Einwirkung von Isobuttersäure-anhydrid i-Butyrat auf das gleiche Phenol, wobei man die Wanderung des mit 2-Methylgruppen am gleichen C-Atom befindlichen Wasserstoffs, die zum 3·3·4-Trimethyl-6-chlor-4-oxy-dihydrocumarin führen sollte, erwarten konnte (26).

(26)

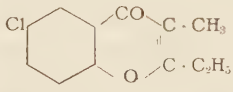
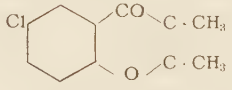
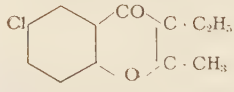
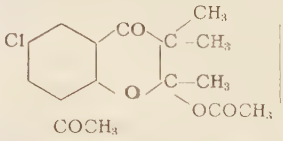
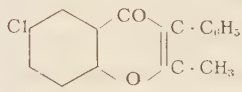


So schön es gewesen wäre, in Analogie zum Acetat des 2-Oxy-2·3·3-trimethyl-6-chlor-8-aceto-chromanons (9) mit diesem Körper bezw. seinem Ester den Beweis für die Existenz dieses ketolähnlichen Zwischenproduktes auf dem Wege zum Cumarin erbringen zu können, so bildete sich bei den bisherigen Versuchen ziemliche Schmieren, aus denen sich nur ein Gemisch von 2-i-Propyl-6-chlor-chromon und 2-i-Propyl-3-i-butyro-6-chlor-chromon isolieren liess, das bei der Behandlung mit Alkoholat fast restlos zum Acetophenol verseift wurde.

37) Vgl. Meerwein A. 419, 121 (1919).

Die R_1 benachbarten Wasserstoffatome sind an sich reaktionsfähiger als die neben R_2, was u. a. auch daraus hervorgeht, dass bei Aktivierung der letzteren durch $R_2 = CH_3$ die erste Reaktion zwar zurückgedämmt, aber keineswegs unterdrückt wird. Umso bemerkenswerter ist es, dass bei $R_2 = C_6H_5$ der Uebergang des Wasserstoffs im Sinne der Cumarinbildung in auffallend kurzer Zeit ganz einheitlich, wie durch besonderen Versuch erwiesen, vor sich geht. Das spricht im Einklang mit anderen bisherigen Ergebnissen[38]) für die gegenüber Methyl noch wesentlich gesteigerte Valenzbeanspruchung des Phenyls.

Tabelle II.

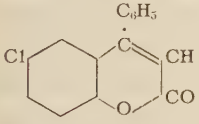
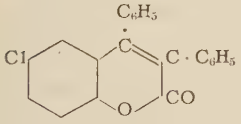
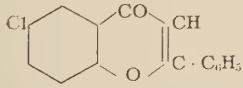
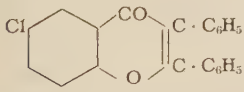
Körper	Schm.-punkt	Einw.-Zeit	Einw.-Temp.	Ausbeute	Bemerkungen
	67°	4 St.	190°	95%	$R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3$
	107°	5 St.	180°	95%	$R_1 = CH_3$ $R_2 = H$
	104°	3 St.	190°	90%	$R_1 = C_2H_5$ $R_2 = H$
	80°	5 St.	180°	90%	$COCH_2R_1$ $= COCH(CH_3)_2$ $R_2 = H$
	128°	1½ St.	180°	95%	$R_1 = C_6H_5$ $R_2 = H$

38) Vgl. Skraup, A. 419, 1 ff. (1919); ders. B 55, 1075 (1922). Meerwein a. a. O.; Schönberg, A. 436, 205 (1924); v. Auwers, J. pr. 106, 226 (1923).

Unterstützt man jedoch die erwähnte grössere Reaktionsfähigkeit des Wasserstoffs neben R_1 durch $R_1 > H$[39]), so scheint es nach dem bisher vorliegendem Material völlig gleichgültig, wie R_2 beschaffen ist; stets verläuft die Reaktion in kurzer Zeit einheitlich zum Chromon (T. II, 1).

Die Fälle jedoch, in denen bei $R_2 = H$ R_1 variiert wird, die sind es, bei denen eine exakte Bestimmung der Valenzbeanspruchung einzusetzen hat. Die Tabelle II (2—5) fasst einige derselben zuammen, doch darf man aus diesen Zahlen der Reaktionsdauer noch keine Schlüsse ziehen wollen, sie sind nicht vergleichbar. Die Überlegenheit des Phenyls als des weitaus am meisten Valenz beanspruchenden Radikals kommt jedoch auch hier zu beredtem Ausdruck.

Tabelle III.

Körper	Schm.-punkt	Einw.-Zeit	Einw.-Temp.	Ausbeute	Bemerkungen
	148°	40 St.	210°	95%	$COCH_2R_1$ $= COC_6H_5$ $R_2 = H$
	164°	16 St.	210°	85%	$COCH_2R_1$ $= COC_6H_5$ $R_2 = C_6H_5$
	181°	10 St.	210°	70%	$R_1 = H$ $COCH_2R_2$ $= COC_6H_5$
	179°	2 St	210°	90%	$R_1 = C_6H_5$ $COCH_2R_2$ $= COC_6H_5$

Die Tabelle III endlich enthält Angaben über vier zwangsläufige Reaktionen, bei denen nichts anderes ent-

39) D. h. R_1 soll mehr Valenz beanspruchen als H.

stehen kann. Auch hier beachte man den Sprung in der notwendigen Einwirkungszeit vom 4-Phenyl-6-chlor-cumarin ($R_2 = H$) zum 3·4-Diphenyl-6-chlor-cumarin ($R_2 = C_6H_5$) und ausserdem vom 6-Chlor-flavon ($R_1 = H$) zum 2·3-Diphenyl-6-chlor-chromon ($R_1 = C_6H_5$), wo er noch sinnfälliger in die Erscheinung tritt.

V. Darstellung des 2·6-Dimethyl-chromonols-3.

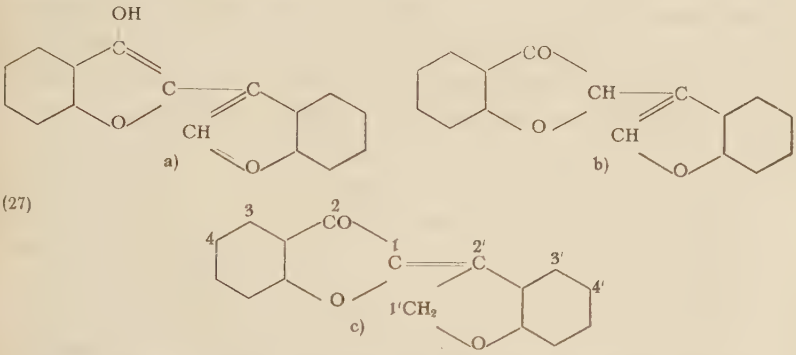
Um Bildungsweise und Valenzbeanspruchung noch weiterhin zu untersuchen, wollte man u. a. auch Halogen in den Pyronkern einführen.

Da nun Fries[40]) aus dem auch hier zunächst benutzten 2-Oxy-5-chlor-ω-chlor-acetophenon unter Einwirkung von Natriumacetat zu dem 5-Chlor-cumaranon gelangte, musste dessen Bildung berücksichtigt werden. Auch stand noch offen, was unter der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat mit dem Cumaranon weiterhin geschieht. Daher stellte man sich nach Fries' Methode reines 5-Chlor-cumaranon her[41]) und kochte es mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Hierbei entstand der schon eingangs erwähnte Ester unter Enolisation der Carbonylgruppe. Durch Einwerfen in konz. Schwefelsäure erhält man unter Verseifung das Ausgangsmaterial leicht zurück.

Kochte man jedoch den Ester einige Stunden mit verdünnter Schwefelsäure, so erhielt man rote Brocken, die mit Alkohol ausgekocht aus kleinen Nadeln von Seideglanz bestanden. Auffallend war die fast völlige Unlöslichkeit selbst in hochsiedenden Mitteln. Schnell erhitzt oder in ein Bad von 200° eingetaucht, schmolz der Körper bei 210° bis 211°, während bei langsamem Anheizen um 190° unter Gelbfärbung eine polymere Umwandlung des noch festen Produktes eintrat. Diese Modifikation erweichte dann bei 321°.

40) A. 405, 370 (1914).
41) l. c.

Nun hatte Fries gelegentlich seiner Arbeiten über das Oxindirubin[42]) einige Kondensationsprodukte zweier Moleküle Cumaranon gefasst, für die er drei Formeln diskutiert (27 a, b und c).



Er erhielt zwei Isomere, die beide das gleiche Acetat, das er von (27 a) ableitet, gaben. Von den isomeren Körpern war der eine farblos, der andere gefärbt, was er durch die Formeln (27 b und c) zum Ausdruck bringen will. Als er die Versuche mit dem 4-Methyl-cumaranon durchführte[43]), erhielt er nur einen Körper, dem er seiner intensiven Gelbfärbung wegen die Formel (27 c, 4 u. 4′ = CH_3) zuschrieb. Auch er erleidet bei langsamem Erhitzen eine Umwandlung unter Entstehung eines oberhalb 340° schmelzenden Körpers.

Wies also schon Aussehen und Verhalten des „roten Körpers“ auf eine nahe Beziehung zu den Fries'schen Dicumaranen hin, so gelang der Beweis direkt durch Darstellung eines Vergleichspräparates nach den Angaben von Fries[44]) durch Einwirkung von Eisessig-Bromwasserstoff auf 4-Chlor-cumaranon. Der so erhaltene Körper stimmte in Schmelzpunkt, Mischprobe und anderen Eigen-

42) B. 44, 114 (1911),
43) a. a. O. S. 120.
44) a. a. O.

schaften mit dem ersten überein, so dass man diesen als 2-Keto-1·2′-dehydro-1·2′-di[4-chlor-cumaran] (27 c, 4 und 4′ = Cl) bezeichnen muss.

Auf Grund dieser Erfahrungen ging man an die Untersuchung des Gemisches, das man durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf 2-Oxy-5-chlor-ω-chlor-acetophenon erhalten hatte und das sich durch Umkristallisieren nicht in Komponenten zerlegen liess.

Hatte sich also unter dem Einfluss des Natriumacetats Cumaranon gebildet, so hätte sich dieses zum genannten Acetat des Cumarons verestern müssen, das durch Verreiben mit konz. Schwefelsäure 4-Chlor-cumaranon zurückbilden sollte. Andrerseits hätte bei mehrstündigem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure der rote Körper entstehen müssen. Doch es liess sich nicht eine Spur Cumaranon nachweisen und auch von dem „roten Körper" hatte sich nichts gebildet. Also schied die Cumaranonbildung aus. Man erhielt aber in beiden Fällen das 2-Methyl-3·6-di-chlor-chromon als alkaliunlösliches Produkt, während sich daneben noch ein tiefer schmelzender alkalilöslicher Körper gebildet hatte, dessen Menge nicht zu näherer Bestimmung ausreichte.

Leider gelang es nur einmal, bei der Verschiebung des entsprechenden Esters[45]) reines 2-Oxy-5-chlor-ω-chlor-aceto-phenon zu erhalten, da sich zugleich erhebliche Mengen 5-Chlor-cumaranon bilden[46]). Das so dargestellte Cumaranon, das man mit Petroläther leicht vom Chloracetophenon befreit hatte, ist von vorzüglicher Beschaffenheit. Umgekehrt lassen sich die letzten Spuren Cumaranon, die dem tiefer schmelzenden Acetophenon-derivat zäh anhaften, nur schwierig durch fraktionierte Kristallisation entfernen. Dass die Verschiebung trotz genauer Einhaltung der Bedingungen mehrfach missglückte, mag mit der Beschaffenheit des Aluminiumchlorids zusammenhängen.

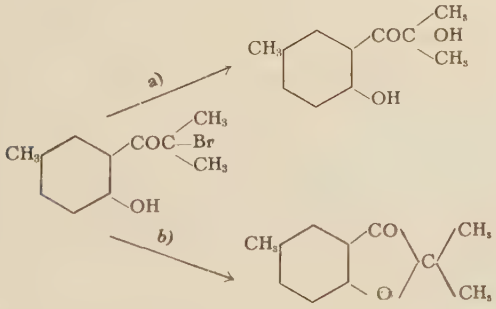
45) A. 405, 369 (1914).

46) Diss. Hasselbach, Marburg 1914.

Daher übertrug man kurzerhand die Versuche auf das 2-Oxy-5-methyl-ω-chlor-acetophenon[47]), dessen Darstellung ausser durch Verbreitung der dieser Körperklasse ja eigenen zu Tränen reizenden Dämpfe keinerlei Schwierigkeit bereitete. Auch hier zeigte es sich beim Behandeln des durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat entstandenen Reaktionsgemisches mit Schwefelsäure, dass sich kein Cumaranon gebildet hatte. Wohl aber fasste man das 2·6-Dimethyl-3-chlor-chromon und daneben einen alkalilöslichen Körper, der dem oben erwähnten entsprach. Aber dieses Produkt enthielt in reinem Zustand keine Spur Halogen!

Das lenkte natürlich den Verdacht auf den Austausch des Chloratoms gegen die Hydroxylgruppe, die beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat verestert unter dem Einfluss der Schwefelsäure aber Verseifung erlitten hatte. Obendrein steht eine derartige Reaktion nicht ohne Analogie da. Als nämlich v. Auwers[48]) bei der Synthese des 1·1·4-Trimethyl-cumaranons aus dem o-[α-Brom-isobutyro]-p-kresol den Ringschluss unter Bromwasserstoffabspaltung mit Natriumacetat in alkokolischer Lösung versuchte (28 b), erhielt er wider Erwarten das o-[α-Oxy-isobutyro]-p-kresol (28 a).

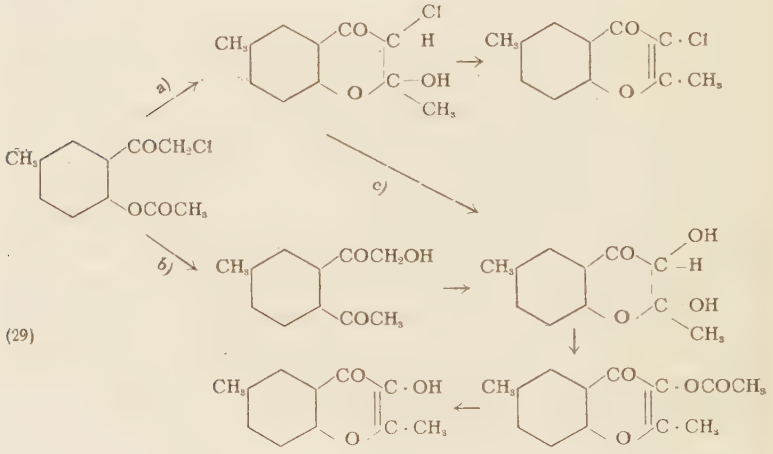
(28)



47) B. 42, 4271 (1909).
48) B. 47, 2334 (1914).

Die Ähnlichkeit der Verhältnisse liegt auf der Hand. Demnach hat sich in unserm Falle ein Teil des Chlors gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht (29 b).

Die Frage, ob dieser Austausch vor oder nach dem Ringschluss (29 a, c usw.) erfolgt war, liess sich dadurch entscheiden, dass man das fertige Chlorchromon längere Zeit mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhitzte, wobei man das Ausgangsprodukt quantitativ zurückerhielt. Folglich hat die Umsetzung im Sinne v. Auwers[49]) vor Eintritt des Ringschlusses stattgefunden (29 b).



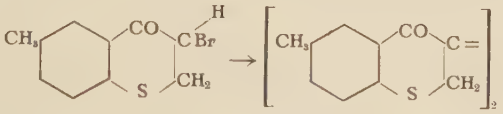
(29)

Ein anderer Einwand jedoch musste noch unbedingt berücksichtigt werden. War es doch Krollpfeiffer[50]) in neuster Zeit gelungen, bei der Bromwasserstoffabspaltung am gleichen Kohlenstoffatom mit Natriumacetat in Eisessig aus dem 3-Brom-6-methyl-thiochromanon ein dimolekulares Produkt, das 6·6′-Dimethyl-3·3-di[thio-chromanolen] zu erhalten (30).

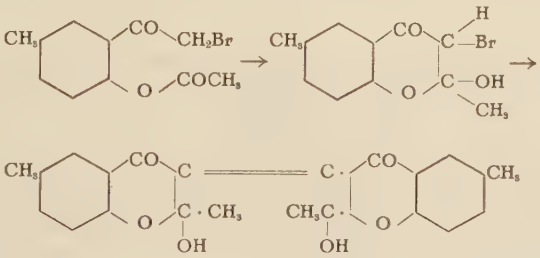
49) a. a. O.
50) B. 58, 1660 (1925).

Ein ähnlicher Verlauf der Reaktion (Schema 31) ist in unserem Falle durchaus denkbar. Doch dürfte das hiernach zu erwartende 2·2′·6·6′-Tetramethyl-2·2′-dioxy-3·3-di-chromanolen kaum alkalilöslich sein, da sich die Hydroxylgruppen an keiner Doppelbindung befinden.

(30)



(31)



Durch Elementaranalyse konnte die Entscheidung natürlich nicht gefällt werden, wohl aber durch eine Molekulargewichtsbestimmung nach der Kampfermethode von Rast, die eindeutig auf ein monomolekulares Produkt wies, so dass auch dieser Einwand beseitigt ist. Es bleiben also für den Reaktionsverlauf nur noch die beiden Möglichkeiten (29a u. 29b).

Bei der Verwendung des 5-Methyl-2-oxy-ω-chloracetophenons verlief die Chlorchromonbildung etwa doppelt so schnell als die des Chromonolacetats, wie die Ausbeutezahlen mit hinreichender Genauigkeit ergaben. Um zu einer brauchbaren Synthese des begehrten Chromonols zu gelangen, musste man also die Reaktion (29a) zurückzudrängen suchen und dies geschah durch Ersatz des Chlors durch das leichter austauschbare Brom. Man liess jetzt also Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf das 5-Methyl-

2-oxy-ω-brom-acetophenon[51]) einwirken. Und der Erfolg war überraschend. In glatter Reaktion erhielt man einen einheitlichen Körper, das Acetat des 2·6-Dimethyl-chromonols-3, dessen Verseifungsprodukt mit dem oben beschriebenen identisch ist.

Ein Vergleich mit der kürzlich erschienenen Arbeit von Pfeiffer[52]), der über 7 Reaktionsstufen u. a. zum 7·8-Dimethoxy-chromonol-3 gelangte, sowie mit der Methode von Allan[53]) zeigt den Fortschritt bei Anwendung dieser neuen Synthese zur Gewinnung von Chromonolen.

VI. Versuche zur Einführung der Aminogruppe in den Pyronkern.

Aufklärung des Bangertschen „Dinitrokörpers".

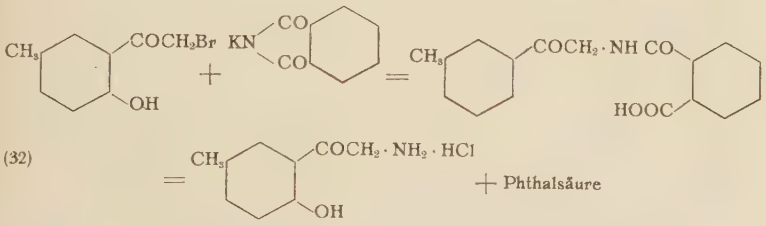
War also die Einführung von Halogen in den Pyronkern gelungen, so suchte man jetzt die Aminogruppe an die gleiche Stelle zu setzen.

Ein direkter Austausch des Halogens im 2·6-Dimethyl-3-chlor-chromon durch die Aminogruppe durch Einwirkung von Ammoniak auf die alkoholische Lösung schlug auch unter Druck fehl. Ebenso misslang der Versuch, das Hydroxyl im 2·6-Dimethyl-chromonol-3 durch Brom zu ersetzen, also gewissermassen den Austausch wieder rückgängig zu machen. Man wollte dann mit dem 3-bromierten Chromon die beim entsprechenden Chlorprodukt fehlgeschlagenen Versuche wieder aufnehmen.

Diese ausserordentliche Haftfestigkeit der OH-Gruppe oder des Chlors ist nicht weiter verwunderlich, da allgemein an einem Kohlenstoff mit Doppelbindung befindliches Radikal „aromatische Passivität" zeigt.

51) Diss. Bangert.
52) B. 58, 1947 (1925).
53) Soc. 125, 2192 (1924).

Deswegen suchte man vor dem Ringschluss einen Umsatz des Halogens mit der Aminogruppe zu erreichen. Man liess auf das 2-Oxy-5-methyl-ω-brom-acetophenon Phtalimidkalium[54]) einwirken, das im Sinne folgenden Schemas reagieren sollte (32).



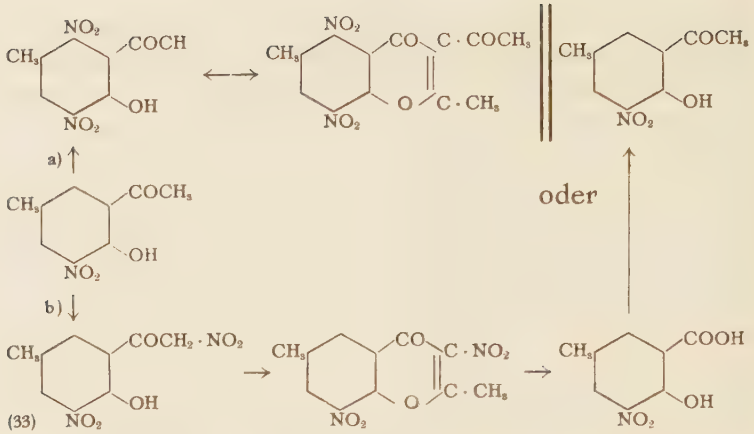
(32)

Der Versuch misslang, da man Schmieren erhielt, aus denen sich nur ein Teil des angewandten Acetophenons sowie Phtalimid vom Schmp. 232° gewinnen liess.

Primitive Versuche zum Austausch des Halogens gegen die Aminogruppe durch Einwirkung von Ammoniak in absolut-alkoholischer Lösung auf die ω-Halogen-acetophenole blieben erfolglos, obwohl Goedeckemeyer auf diesem Wege zum Isoindol gelangte, eine Reaktion, die nachweislich[55]) über das gewünschte Aminoprodukt führt, und die bereits von Städel[56]) beobachtet wurde. Weitere Versuche wurden in dieser Richtung nicht unternommen und man wandte sich Nitrokörpern zu.

Bangert hatte, als er das 2-Aceto-6-nitro-p-kresol einer nochmaligen energischen Nitrierung unterwarf, einen „Dinitrokörper" erhalten, in dem die zweite Nitrogruppe in 3-Stellung oder in die Seitenkette getreten sein konnte, eine Frage, die noch zu klären war.

54) Vgl. Goedeckemeyer, B. 21, 2684 (1888).
55) a. a. O.
56) B. 13, 837 (1880).

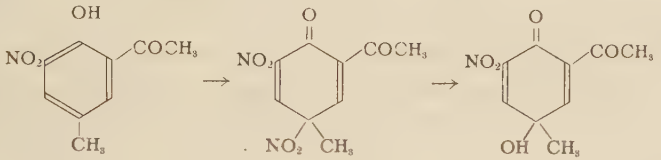


Aufschluss musste die Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat bringen. Denn nach (33 a) wäre aus dem 3·6-Dinitroprodukt nach vorheriger Veresterung das 2·6-Dimethyl-3-aceto-5·8-dinitro-chromon entstanden, dessen in 5-Stellung befindlicher Substituent die Spaltung mit Natronlauge nach dem Phenol, dem Ausgangsprodukt, zurückgeleitet hätte. Im andern Falle (33 b) wäre das 2·6-Dimethyl-3·8-dinitro-chromon gebildet worden, das die 3·Nitro-5-methyl-salizylsäure oder das 2-Aceto-6-nitro-p-kresol liefern musste. Jedenfalls wäre dann die in der Seitenkette befindliche Nitrogruppe entfernt worden.

Als man zur Entscheidung der Frage den Körper mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat geduldig kochte, fand man, dass überhaupt keine Einwirkung stattgefunden hatte. Dadurch misstrauisch geworden, stellte man zu seiner Überraschung fest, dass der Körper in alkoholischer Lösung keine Eisenchloridreaktion zeigte und überdies in Natronlauge unlöslich war, also ihm überhaupt kein Phenolcharakter zukam.

Bei der Durchsicht der Literatur stiess man auf merkwürdig verlaufene Nitrierungen substituierter Phenole, die

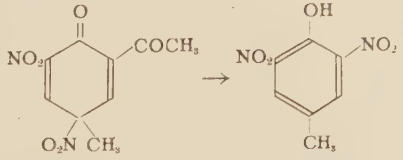
Zincke und v. Auwers beschrieben haben[57]), und deren Produkte als Nitroketone der sog. Chinole erkannt wurden. In unserem Falle musste sich dann bei der Nitrierung des 2-Aceto-6-nitro-p-kresols das Nitroketon des 1-Methyl-3-nitro-5-aceto-chinols gebildet haben (34).



(34)

War das der Fall, so musste dies aber auch durch Kochen mit Eisessig sowohl wie bei Behandlung mit Alkalien in das 1-Methyl-3-nitro-5-aceto-chinol (34) übergehen. Man erhielt auch beide Male einen schönen Körper vom Schmelzpunkt 82°, der aber intensiv gelb gefärbt war, was in diesem Zusammenhang verdächtig an ein o-Nitro-phenol erinnerte. Eine Eisenchloridreaktion zeigte der Körper wunderbarer Weise nicht.

Aber mehrere Stickstoffbestimmungen ergaben in völliger Übereinstimmung Werte, die auf das Nitroketon minus Acetyl wiesen. Sollte also unter dem Einfluss des Alkalis sowohl wie der Säure die Nitrogruppe den Acetylrest verdrängt und sich unter Übergang des Ringes in das benzoide System an dessen Stelle gesetzt haben, dann musste man ja das altbekannte o·o-Dinitro-p-kresol in Händen haben (35).



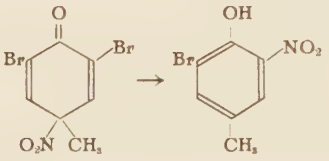
(35)

57) A. 302, 153 (1898); B. 32, 3440 ff. (1899).

Der Beweis gelang mit Leichtigkeit durch Herstellung eines Vergleichspräparates durch energische Nitrierung von p-Kresol nach Frische[58]).

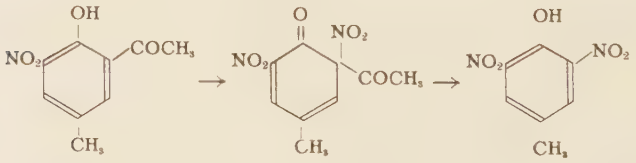
Wir haben hier also eine interessante intramolekulare Wanderung, die durch die Neigung des Benzolringes, aus dem chinoiden in den stabilen benzoiden Zustand überzugehen, eine Erklärung findet, zudem ein Fall, der in der Literatur ein Gegenstück hat. Gelang es doch v. Auwers[59]) beim Nitroketon des 1-Methyl-3·5-dibrom-chinols den gleichen Sprung der Nitrogruppe beim Übergang in das 2-Brom-6-nitro-p-kresol erstmalig festzustellen (36).

(36)



Einfacher erscheint in unserm Falle eine Auffassung von Zincke[60]), der zufolge das Nitroketon des Chinols eine o-chinoide Struktur hat. Mit ihr liesse sich die Entfernung der Acetogruppe ungezwungen und ohne Sprung der Nitrogruppe deuten (37).

(37)



58) A. 224, 139.

59) B. 35, 458 (1902).

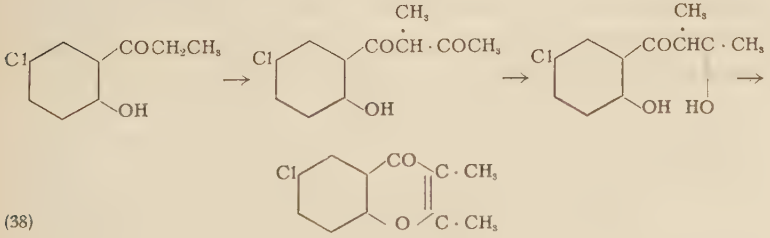
60) J. pr. 61, 562 (1900).

VII. Einwirkung von Säureestern und Natrium auf o-Acyl-Phenole.

Hier sei noch über die von Wittig[61]) angekündigte Verfolgung der neuen Synthese von Chromonen durch Einwirkung von Säureestern und Natrium auf o-Acyl-phenole berichtet.

Die meisten von Bangert untersuchten Phenole liefern überraschend leicht o-Acetylaceto-phenole, die beim Behandeln mit Säuren sofort den Ring zum Chromon schliessen. Schwierigkeiten bereiteten nur Phenole mit ungesättigten Substituenten.

Zu diesen gehören auch die gechlorten Produkte, die ich zu untersuchen hatte. An eine Isolierung der wichtigen o-Oxyphenyl-1·3-diketone war garnicht zu denken; man war froh, bisweilen durch sofortigen Ringschluss zum Chromon selbst zu gelangen. So baute man aus 2-Propio-4-chlor-phenol durch Behandeln mit Essigester und Natrium das 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon auf (38).



(38)

Auch das 2·3·6-Trimethyl-chromon[62]) liess sich so erhalten.

Die Synthese mit den Homologen

2-Butyro-4-chlor-phenol,
2-i-Butyro-4-chlor-phenol,

61) B. 57, 88 (1924).
62) B. 46, 2019 (1913).

2-Benzoyl-4-chlor-phenol und
2-Benzoylaceto-4-chlor-phenol

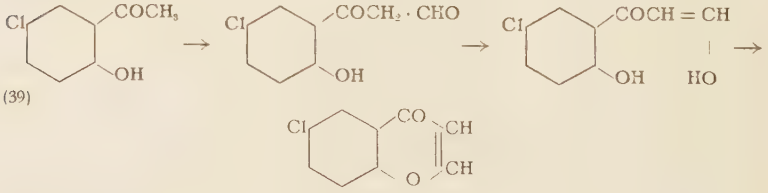
mit Essigester verliefen ergebnislos.

Umgekehrt wurde 2-Aceto-4-chlor-phenol mit Propionsäure-äthylester[63]) behandelt, wobei Spuren von 2-Aethylchromon erhalten wurden.

Die Einwirkung von Buttersäureäthylester[64]) verlief ergebnislos. Isobuttersäure-äthylester[65]) lieferte sehr wenig in Alkali unlösliche Blättchen von 2-Isopropyl-6-chlor-chromon, die sich mit dem aus dem gleichen Phenol unter Einwirkung von i-Buttersäureanhydrid und i-Butyrat gewonnenen Produkt identisch erwiesen. Zu Analysen reichten beide Mengen nicht aus.

Die Behandlung von 2-Aceto-4-chlor-phenol mit Bernsteinsäure-äthylester[66]) und Benzoesäure-äthylester[67]) versagte.

Umsomehr überraschte die Tatsache, dass man das Einwirkungsprodukt von Ameisensäure-äthylester auf 2-Aceto-4-chlor-phenol, das 2-Formylaceto-4-chlor-phenol, isolieren und durch Einwerfen in konz. Schwefelsäure unter Fluorescenzerscheinung in das 6-Chlor-chromon[68]) überführen konnte (39).



(39)

63) A. 94, 322.
64) A. 47, 250.
65) M. 2, 684.
66) B. 28, 3255 (1895).
67) Kahlbaum.
68) B. 54, 912 (1921).

Doch auch diese Synthese scheint vereinzelt dazustehen, da es z. B. nicht gelang, auf dem gleichen Wege zum einfachen Chromon aus dem 2-Aceto-phenol zu kommen.

Unterstützen also ungesättigte Substituenten im Benzolkern die Chromonbildung unter dem Einfluss von Säureanhydriden in Gegenwart ihrer Salze, so sind sie der Synthese mit Säureestern und Natrium hinderlich. Doch auch mit 2-Aceto-4-methyl-phenol und einer Reihe von Estern durchgeführte Versuche verliefen negativ, so dass der Anwendungsbereich dieser Methode vorläufig noch beschränkt ist, bis es hoffentlich gelingt, auch diese Mängel zu beseitigen.

VIII. Zusammenfassung.

Nach Beiträgen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Wittigschen Synthese von Chromonen und Cumarinen aus o-Acyl-phenolen und Säureanhydriden in Gegenwart ihrer Salze stellte man den Gültigkeitsbereich dieser Methode für im Pyronkern substituierte Benzopyrone in der vorliegenden Arbeit fest. Es gelang Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl, Acethyl, Propionyl, Butyryl, Chlor und die Hydroxylgruppe in den Pyronkern einzuführen.

2 · 3-Substituierte Chromone sowie in 3- und 4-Stellung besetzte Cumarine sind jetzt leicht zugänglich geworden.

Aus der Reihe der neu dargestellten Körper sei auf die bisher unbekannten Gruppen der Diphenylchromone, Diphenylcumarine und Benzo-di[γ-pyrone] hingewiesen, deren erste Vertreter hier beschrieben sind. Ausserdem

glückte eine neue Synthese zur Gewinnung der gesuchten Chromonole.

Auf Grund der bei dieser Untersuchung erworbenen Erfahrungen sowie valenzchemischer Betrachtungen wurde eine neue Methode zur exakten zahlenmässigen Festlegung der Valenzbeanspruchung organischer Reste aufgezeigt.

Endlich gelang die Aufklärung der Konstitution eines von Bangert als „Dinitrokörper" bezeichneten Produktes.

Praktischer Teil.

A. Allgemeine Arbeitsweisen.

I. Darstellung von Phenolestern.

Zur Darstellung der Phenolester gibt man die freien Phenole in einen Rundkolben, der sich in einem Oelbad befindet und lässt nach und nach durch den Rückflusskühler $1^1/_{10}$—$1^1/_4$ Mol Säurechlorid zufliessen. Nach Beruhigung der Reaktion heizt man an und lässt ca. 1 Stunde die Temperatur bei 120°. Nach dem Abkühlen giesst man zur Zerstörung noch vorhandenen Säurechlorids in Wasser, nimmt mit Äther auf, schüttelt mit 2%iger eiskalter Natronlauge mehrfach durch und trocknet die ätherische Lösung über Chlorcalcium. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels destilliert man im Vakuum oder unter gewöhnlichem Druck. Oftmals genügt es, das Reaktionsgut einfach in einen Fraktionierkolben umzufüllen und gleich zu destillieren. Die so gewonnenen Produkte sind meist für die weiteren Operationen von völlig ausreichender Beschaffenheit.

II. Gewinnung der o-Oxyketone[69]).

Man versetzt unter Kühlung die Phenolester mit der $1^1/_2$fachen Gewichtsmenge Aluminiumchlorid und erhitzt das Gemisch sodann langsam anheizend im Ölbad 1 bis 2 Stunden, wobei die Temperatur 140° nicht übersteigen soll. Sobald eine Probe in Natronlauge völlig löslich ist, bricht man ab und giesst die meist rotbraune, zähflüssige Schmelze heiss in eine geräumige Schale, in der man erkalten lässt. Jetzt bedeckt man den glashart gewordenen Kuchen völlig mit feingestossenem Eis, gibt etwas verdünnte

69) B. 41, 4273 (1908).

Salzsäure hinzu und trägt Sorge, dass stets alles Produkt unter Wasser sich befindet, dessen Temperatur man durch Ersatz des Eises möglichst niedrig hält.

Die so zersetzten Aluminiumverbindungen liefern einen für die weiteren Reaktionen meist genügend reines Oxyketon, das man nach dem Erstarren nur abzusaugen und zu trocknen braucht, was durch Zusammenschmelzen auf dem Wasserbade geschehen kann. Letztere Methode verbietet sich von selbst bei in der Seitenkette halogenierten Acetophenolen, die man am besten auf Ton gestrichen in den Vakuumexsiccator stellt.

III. Einwirkung von Säureanhydrid und -salz auf o-Acyl-phenole.

Ein Teil o-Acylphenol bezw. sein Ester wird mit der doppelten Menge Säureanhydrid und der einfachen an Säuresalz zusammengegeben. Statt direkter Anwendung des Anhydrides genügt es, berechnete Mengen Säurechlorid und den genannten Überschuss an Salz mit einander zunächst zu erhitzen, bis kein Säurechlorid mehr vorhanden ist, dessen Anwesenheit zu Verschmierung führen kann. Nach Zusatz des Phenols erhitzt man dann auch hier $1^1/_2$ bis 40 Stunden zur Bildung von Chromonen und Cumarinen bei einer Temperatur von 160—220°. Von Zeit zu Zeit entnimmt man Proben, die man durch Behandeln mit Alkali auf Abwesenheit des Phenols, dem Zeichen der Beendigung des Umsatzes, prüft. Zur Zersetzung des überschüssigen Säureanhydrids und Entfernung des Salzes kocht man die Gemische mehrfach mit Wasser, ev. unter Zusatz von Soda, aus und kann einheitliche Körper dann umkristallisieren.

Bei Gemischen wandte man oftmals die sog. Alkoholatmethode an, bei der man auf 1 Mol trockenen Gemisches (als erwartetes Chromon z. B. gerechnet) 2 Atome Natrium, beides in wenig Alkohol gelöst, wirken lässt. Unter Rot-

färbung und schwacher Erwärmung öffnen sich die Ringe zu den entsprechenden Cumarinsäuren und Oxy-phenyl-diketonen. Nach dem Stehen über Nacht und Verdünnen mit Wasser, wobei die Flüssigkeit fast klar bleibt, säuert man vorsichtig mit Essigsäure an und saugt nach einigem Stehen ab. Nach dem Aufnehmen mit Äther lässt sich das Oxyphenyldiketon durch Verreiben mit verdünntem kaltem Alkali ausziehen, während sich bereits beim Ansäuern das Lakton der Cumarinsäure zurückgebildet hat und auf dem Filter hinterbleibt. Dieses lässt sich jetzt, ev. nach nochmaligem Verreiben mit Natronlauge und Nachwaschen, umkristallisieren. Um das Oxyphenyldiketon wieder zum Ring zu schliessen, wird es nach dem Ansäuern und Absaugen in wenig Eisessig gelöst und unter Zugabe von einigen Tropfen konz. Salzsäure kurz aufgekocht. Nach dem Erkalten und Verdünnen bleibt das Chromon in kaltem Alkali unlöslich zurück, wird abgesaugt und umkristallisiert. Beigemengtes Phenol kann man durch Ansäuern des alkalischen Auszuges zurückgewinnen. Um bei kleinen Mengen den genannten Ringschluss herbeizuführen, genügt es oftmals, das Diketon mit konz. Schwefelsäure zu verreiben, wobei Lösung eintritt und bisweilen Fluorescenz sich bemerkbar macht. Nach dem Ausspritzen mit Wasser bleibt das Chromon alkaliunlöslich zurück.

Mitunter jedoch versagt die Alkoholatmethode, und es tritt Verseifung des Chromons zum entsprechenden Oxy-aceto-phenon ein. In solchen Fällen kocht man das Gemisch mit Natronlauge, wobei wie gesagt das Cumarin zur entsprechenden Cumarinsäure aufspaltet und sich beim Ansäuern sofort zurückbildet. Das auch hier entstandene Oxyphenyl-diketon zerfällt in die entsprechende Salizylsäure und Aceton bezw. ein Homologes desselben. Sein Nachweis gelingt, indem man das mit Natronlauge zu kochende Gemisch mit einem Kühler verbindet und das Destillat mit p-Nitrophenyl-hydrazin-chlorhydrat versetzt,

wobei dann die entsprechenden Phenylhydrazone gefasst und mit Vergleichspräparaten identifiziert werden können. So lässt sich indirekt der Nachweis bestimmter im Pyronkern substituierter Chromone erbringen.

Die alkalische Flüssigkeit wird noch heiss filtriert und angesäuert. Aus der beim Absaugen hinterbleibenden Masse lässt sich die Salizylsäure durch Verreiben mit kalter Soda entfernen, während das Cumarin auf dem Filter zurückbleibt. Die Salizylsäure fällt beim Ansäuern des Filtrates aus und wird aus heissem Wasser umkristallisiert. Beigemengtes Phenol lässt sich durch Digerieren mit kalter Natronlauge vom Cumarin trennen.

IV. Darstellung von Chromonen über die zugehörigen Oxyphenyl-diketone.

Unter Vereinfachung der v. Kostanecki'schen Methode[70]) zur Darstellung von Chromonen aus o-Methoxy-acetophenonen mit Essigester und Natrium lässt man auf das freie Oxyketon verschiedene Ester und Natrium einwirken. Man wirft in die Essigester-Lösung des Acetophenols in der Hitze oder Kälte die berechnete Menge Natrium in Scheiben oder Draht hinein. Unter Rotfärbung löst sich das zuerst gebildete und ausgefallene gelbe Phenolat. Nach dem Stehen über Nacht filtriert man gegebenenfalls von etwas Verunreinigung ab und säuert das Filtrat nach dem Verdünnen mit Wasser (Vorsicht, Natrium!), wobei das Oxyphenyldiketon in Lösung bleiben muss, mit eiskalter Essigsäure an. Nach dem Absaugen verzichtete man meist auf die Reindarstellung des Diketons und nahm sogleich mit Eisessig-Salzsäure den Ringschluss vor, wobei nach dem Erkalten und Verdünnen das Chromon in Alkali unlöslich zurückblieb.

---

70) B. 33, 471 (1900).

B. Spezielle Arbeitsweisen.

I. Phenolester.

Propionsäure-ester des p-Chlorphenols.

Das zu dieser Reaktion verwandte Propionylchlorid wurde nach Michael[71]) dargestellt und zweimal je 6 Stunden unter Rückfluss über Natriumpropionat erhitzt, wobei es von einem Fraktionierkolben gleich in den anderen destilliert wurde. Der Ester ist eine farblose Flüssigkeit von dem den Phenolestern charakteristischen Geruch. Sein Siedepunkt liegt bei 234—236°.

0,1626 g Sbst.: 8,78 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_9H_9O_2Cl$. Ber. Cl 19,2%. Gef. Cl 19,2%.

Buttersäure-ester des p-Chlorphenols.

Siedepunkt 249—251°.

0,1741 g Sbst.: 8,75 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{10}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 17,9%. Gef. Cl 17,8%.

Essigsäure-ester des 2-Aceto-4-chlor-phenols.

1) Man granuliert 2,7 g Natrium unter Xylol, verdrängt dieses durch trockenes Benzol und gibt 20 g 2-Aceto-4-chlor-phenol und einen geringen Überschuss (11 g) frisch destilliertes Acetylchlorid hinzu. Nach $1^1/_4$stündigem Kochen unter Rückfluss, während dessen der grösste Teil des Natriums verschwunden ist und sich eine reichliche Menge Kochsalz abgeschieden hat, lässt man erkalten und saugt von Natrium und Kochsalz in eine trockene Saugflasche ab. Der Rückstand wird vernichtet, das Filtrat mit Äther versetzt und mit 1%iger eiskalter Natronlauge erschöpfend ausgezogen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorcalcium und Verdampfen des Lösungsmittels gehen bei 157° und 14 mm 7 g des gewünschten Esters über.

0,1681 g Sbst.: 7,88 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{10}H_9O_3Cl$. Ber. Cl 16,7%. Gef. Cl 16,6%.

---

71) B. 34, 4047 (1901).

2) 20 g Phenol kocht man mit 15 g Acetylchlorid und 10 g Chlorcalcium 2 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Erkalten und vorsichtigen Zersetzen des unverbrauchten Chlorids mit Eis wird in Äther aufgenommen, wie üblich mit 1%iger eiskalter Natronlauge bis zum Verschwinden der Trübung mit Salzsäure ausgezogen, getrocknet, verdampft und im Vakuum destilliert. Die Ausbeute beträgt 5 g Ester.

2-Methyl-3-aceto-6-chlor-chromon.

Während nach der Arbeitsweise 2) der Ester wie erwähnt unter 14 mm bei 156 -157° übergeht, bleibt im Sichelkolben noch eine wenig einladende Schmiere übrig, aus der sich unter 14 mm von 190—220° noch ein knappes Gramm einer erstarrenden Masse gewinnen lässt. Aus verdünntem Methylalkohol schmelzen die weissen seideglänzenden Nadeln bei 126,5—127°.

0,1198 g Sbst.: 5,05 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{12}H_9O_3Cl$. Ber. Cl 15,0%. Gef. Cl 15,0%.

Ziemlich leicht löslich in allen organischen Mitteln, kristallisierbar aus verdünntem Methylalkohol oder eiskaltem Petroläther. Stehen am Licht ruft Braunfärbung hervor, eine Erscheinung, die bei 3-Acylchromonen häufig beobachtet wurde.

Propionsäure-ester des 2-Aceto-4-chlor-phenols.

Hier erwies sich als beste Darstellungsmethode die direkte Einwirkung von Propionylchlorid in Gegenwart von Chlorcalcium. Man erhält so nach üblichem Aufarbeiten 70% des gewünschten Esters als gelbliche Flüssigkeit, die unter 19 mm Druck bei 169—170° übergeht.

0,1372 g Sbst.: 6,00 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{11}H_{11}O_3Cl$. Ber. Cl 15,6%. Gef. Cl 15,5%.

2-Aethyl-3-propionyl-6-chlor-chromon.

Aus dem Destillationsrückstand lassen sich bei 200 bis 205° unter 10 mm etwa 10% (auf Phenol ber.) des bei

67,5—68° schmelzenden, aus Petroläther umkristallisierten Körpers fassen. Auch er ist leicht löslich in den gebräuchlichen Medien und färbt sich am Lichte gelbbraun.

0,1147 g Sbst.: 4,3 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{14}H_{13}O_3Cl$. Ber. Cl 13,4%. Gef. Cl 13,22%.

Mit verschiedenen Mitteln wurde versucht, die Propionylgruppe zu entfernen, um zu dem 2-Aethyl-6-chlorchromon zu gelangen.

1) $1^1/_2$stündiges Kochen mit 2 n Soda liess den Körper grösstenteils unverändert.

2) 5stündiges Kochen mit 2 n Soda führte zu glatter Aufspaltung; es konnte die 5-Chlor-salizylsäure[72]) gefasst und durch Schmp. und Mischprobe identifiziert werden.

3) Kochen mit konz. Ammoniak liess den Körper unangegriffen.

4) 0,1 g Chromon wurde mit 3,55 n/10 Natronlauge 1 Stunde gekocht. In der Kälte wurde die neutral reagierende Lösung alkalisch gemacht, ausgeäthert, der Äther verjagt. Nach Waschen mit Wasser und Absaugen presste man die hinterbliebenen Kristalle auf Ton und betropfte sie mit Petroläther. Sie schmolzen bei 55° und färbten sich am Lichte gelbbraun. Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 65°. Durch Ansäuern der alkalischen, mit Äther ausgezogenen Flüssigkeit konnte man Salizylsäure finden. Jedenfalls sitzt die Propionylgruppe so fest, dass eher der Ring aufgespalten wird, als dass sie sich entfernen lässt.

Benzoesäure-ester des 2-Aceto-4-chlor-phenols.

Die Benzoylierung nach Schotten-Baumann verläuft normal. Aus Methylalkohol oder Schwerbenzin farblose Nadeln vom Schmp. 66—67°.

0,1153 g Sbst.: 4,25 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{15}H_{11}O_3Cl$. Ber. Cl 12,9%. Gef. Cl 13,1%.

72) B. 6, 170 (1873).

Essigsäure-ester des 2-Propio-4-chlor-phenols.

15 g 2-Propio-4-chlor-phenol werden mit 15 g Chlorcalcium und 50 g Essigsäureanhydrid 5 Stunden im Oelbad auf 160—170° erhitzt, und nach üblichem Aufarbeiten destilliert man im Vakuum, wobei die gelbliche Flüssigkeit unter 10 mm bei 153° übergeht. Ausbeute 6 g.

0,1497 g Sbst.: 6,56 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{11}H_{11}O_3Cl$. Ber. Cl 15,6%. Gef. Cl 15,5%.

Weiteres Destillieren ergab noch 3 g von 190—210° bei 12 mm übergehendem 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon[73]), das durch seinen Schmelzpunkt und Mischprobe als solches erkannt wurde.

Propionsäure-ester des 2-Propio-4-chlor-phenols.

20 g Propio-phenol werden mit 15 g Propionylchlorid und 10 g Chlorcalcium 2 Stunden im Ölbad auf 110° erhitzt. Eine Probe darf sich nicht mehr in Natronlauge lösen. Wie üblich aufgearbeitet, liefert der Versuch 14 g des gewünschten Esters, der im Vakuum unter 14 mm bei 170° als gelbes Öl übergeht.

0,1221 g Sbst.: 5,00 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{12}H_{13}O_3Cl$. Ber. Cl 14,75%. Gef. 14,52%.

Neutraler Bernsteinsäure-ester des 2-Propio-4-chlor-phenols.

Das zu der Reaktion benötigte Succinylchlorid wurde nach der Vorschrift von Möller[74]) aus Bernsteinsäure und Phosphorpentachlorid, die 2 Tage im Ölbad auf 150° erhitzt wurden, dargestellt. Man destillierte sodann das Phosphoroxychlorid bis 120° ab, filtrierte durch Glaswolle und fällte das Succinylchlorid mit trockenem Petroläther aus. Das schwere Öl wurde sodann von 190—200° destilliert und so verwandt. Durch Zusammengeben von

73) Simonis u. Schumann B 50, 1143 (1917).

74) J. pr. 22, 208 (1880).

1 Mol 2-Propionyl-4-chlor-phenol und 1 Atom Natrium in wenig Methylalkohol und Verdampfen des letzteren sowie Nachwaschen des trockenen gelben Salzes auf der Nutsche mit Petroläther erhält man das Phenolat dieses Körpers.

3,9 g Phenolat suspendiert man in wenig trockenem Benzol und gibt 1,56 g Succinylchlorid in Benzol hinzu. Es tritt starke Erwärmung ein, die Masse entfärbt sich und es wird Kochsalz gallertartig abgeschieden. Man erhitzt noch ca. $^1/_2$ Stunde unter Rückfluss auf dem Wasserbad und lässt über Nacht stehen. Sodann saugt man von dem kristallinen Chlornatrium ab, wäscht mit Petroläther und wenig Benzol nach und dampft das Filtrat ein. Beim Erkalten erstarrt die Masse, die man zur Reinigung mit wenig Methylalkohol aufkocht, in dem sie in der Kälte ziemlich schwer löslich ist. Ausbeute 4 g. Nach dem Umkristallisieren aus Schwerbenzin-Benzol unter Anwendung von Tierkohle schmilzt der Ester bei 140—141°.

0,0946 g Sbst.: 4,19 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{22}H_{20}O_6Cl_2$. Ber. Cl 15,7%. Gef. Cl 15,7%.

Beim Einwerfen in konz. Schwefelsäure tritt Verseifung zum 2-Propio-4-chlor-phenol ein. Die gleiche Verseifung fand man bemerkenswerterweise, als man den Ester in eine Schmelze von Bernsteinsäureanhydrid und Succinat einwarf. Um die Möglichkeit, dass die Verseifung im letzteren Falle erst bei der Aufarbeitung, also in Berührung mit Wasser eingetreten sei, auszuschalten, kochte man den Ester mit einer konz. wässrigen Lösung von Bernsteinsäureanhydrid und Succinat längere Zeit. Doch erhielt man das Ausgangsprodukt unverändert zurück.

Dipropionat des Resorcins.

Zu 27 g Resorcin lässt man nach und nach 50 g Propionylchlorid durch einen Kühler fliessen; hat sich die heftige Reaktion beruhigt, erhitzt man noch eine Stunde im Ölbad auf 110°, bis die Salzsäureentwicklung aufgehört

hat. Jetzt kann man den Ester sofort in einen Fraktionierkolben umfüllen und nach kurzem Vorlauf gehen 52 g des Esters konstant bei 297—298° über. Das fast farblose Öl ist für die weitere Verarbeitung genügend rein.

0,1824 g Sbst.: 0,4334 g CO_2; 0,1027 g H_2O.

$C_{12}H_{14}O_4$. Ber. C = 64,87 H = 6,4.

Gef. C = 64,82 H = 6,3.

II. Darstellung der 2-Acyl-phenole.

2-Oxy-5-chlor-ω-chlor-acetophenon[75]).

Wie in der Dissertation Hasselbach angegeben, verläuft die Verschiebung nicht glatt, sondern es bildet sich je nach der Versuchstemperatur mehr oder weniger 4-Chlor-cumaranon[76]), das man recht rein vom Schmp. 116° erhält, wenn man dem mit Eis zersetzten und auf Ton im Exsikkator getrockneten Gemisch mit Schwerbenzin das Acetophenon entzieht. Auch wenn man das Gemisch einer fraktionierten Wasserdampfdestillation unterwirft, geht das Cumaranon mit über, das sich zäh an das gewünschte Produkt heftet und nur durch geduldiges fraktioniertes Kristallisieren aus mittlerem Benzin zu entfernen ist.

2-Propionyl-4-chlor-phenol.

Aus dem Propionat des 4-Chlorphenols und der 1½fachen Menge Aluminiumchlorid erhält man nach Fries[77]) durch 1½stündiges Erhitzen auf 130—140° im Ölbad in nahezu quantitativer Ausbeute das 2-Propionyl-4-chlorphenol. Aus verd. Methylalkohol schmelzen die farblosen Nadeln bei 56,5—57,5°. Der Körper zeigt die Violettfärbung mit Eisenchlorid in Alkohol; in Natronlauge ist er mit

75) A. 405, 369 (1914).

76) a. a. O. S. 370.

77) a. a. O.

gelber Farbe löslich. Leicht löslich in allen organischen Mitteln, ausser Petroläther.

0,1502 g Sbst.: 8,09 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_9H_9O_2Cl$. Ber. Cl 19,2%. Gef. Cl 19,1%.

2-Butyro-4-chlor-phenol.

Aus dem Butyrat des 4-Chlor-phenols erhält man nach 3stündigem Erhitzen auf 130° mit der $1^1/_2$fachen Menge Aluminiumchlorid die aus verd. Methylalkohol umkristallisiert bei 49—50° schmelzenden derben Kristalle in guter Ausbeute (80%). In Alkali mit intensiver Gelbfärbung löslich, positive Eisenchloridreaktion. In allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther erheblich löslich.

0,1690 g Subst.: 8,5 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{10}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 17,9%. Gef. Cl 17,8%.

Semicarbazon des 2-Butyro-4-chlor-phenols.

Bei der Herstellung auf üblichem Wege erhält man aus Alkohol farblose Nadeln, die bei 201 —202° schmelzen. Beim Erhitzen färbt sich der Körper gelb; die Farbe schwindet beim Abkühlen.

0,0947 g Sbst.: 3,73 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{10}H_{11}O_2N_3Cl$. Ber. Cl 13,9%. Gef. Cl 13,9%.

Unlöslich in Petroläther und Schwerbenzin, etwas löslich in Benzol, Alkohol und Eisessig, ziemlich löslich in Aceton.

2-Isobutyro-4-chlor-phenol[78]).

Hier leiden die Ausbeuten unter der zugleich eintretenden Verseifung des entsprechenden Esters unter dem Einfluss des Aluminiumchlorids. Nach dem Zersetzen mit Eis muss deshalb eine besondere Reinigung einsetzen, die nach Baum durch Herstellen des schwer löslichen Natriumsalzes mit 33%iger Natronlauge und Nachwaschen mit Petroläther und Ligroin erfolgen kann. Oder man benutzt

78) Diss. H. Baum, Marburg 1925.

diese Schwerlöslichkeit des gewünschten Phenolates im Verhältnis zur Löslichkeit des Natriumsalzes vom p-Chlorphenol, indem man nach dem Zersetzen des Gemisches in Äther aufnimmt und mit sehr dünner, etwa $^1/_2$%iger eiskalter Natronlauge ca. 10mal auszieht. Da das Phenolat des Ketons sich schwerer bildet, bleibt letzteres im Äther. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels geht das Keton unter 15 mm bei 125—128° bezw. 280—284° unter gewöhnlichem Druck als gelbes schweres Öl über. An der Luft färbt es sich bald grünlich. Die Ausbeute konnte nicht über 20% auf Ester berechnet gebracht werden.

2-Benzoyl-4-chlor-phenol.

Auch der Benzoesäure-ester des p-Chlor-phenols lässt sich mühelos verschieben. Zur Reinigung erwies es sich als vorteilhaft, das Rohprodukt in Aceton aufzunehmen und nach dem Filtrieren dieses wieder zu verdampfen. Das so erhaltene Produkt schmilzt bei 90°, während der Körper in reinem Zustand, aus Alkohol umkristallisiert, einen Schmp. von 93—94° zeigt. Auch er gibt eine positive Eisenchloridreaktion und ist in Alkali mit gelber Farbe löslich. Ausbeute 85%.

0,1021 g Sbst.: 4,44 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{13}H_9O_2Cl$. Ber. Cl 15,3%. Gef. Cl 15,4%.

Die farblosen Nadeln sind wenig löslich in Petroläther und Schwerbenzin, etwas löslich in Alkohol, leicht in Benzol, Eisessig und Aceton.

2-Phenylaceto-4-chlor-phenol.

Das zur Darstellung benötigte Phenylessigsäure-chlorid liess sich nach der Vorschrift von H. Meyer[79]) gewinnen, indem man Phenylessigsäure in der 3fachen Menge Thionylchlorid löste, auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der

79) M. 22, 427 (1901).

Salzsäureentwicklung erwärmte, das Thionylchlorid abdestillierte und im Vakuum rektifizierte. Der Siedepunkt des Produktes lag unter 12 mm bei 95°.

Da die Verschiebung der Phenylacetyl-Gruppe im Marburger Institut in anderem Zusammenhange bereits versucht, aber nicht geglückt war, griff man zur Darstellung des Desoxybenzoin-derivates zu der Methode, nach der v. Auwers[80]) den analogen 6-Methylkörper dargestellt hatte.

Die Verätherung des p-Chlorphenols verlief, mit Dimethylsulfat in der üblichen Weise ausgeführt, glatt und der Äther zeigte den Siedepunkt 198—200°[81]).

Zu 14 g Äther und 15,5 g Phenylessigsäurechlorid in 45 ccm Schwefelkohlenstoff gibt man unter guter Kühlung 16 g feingepulvertes Aluminiumchlorid, lässt etwa 3 Std. stehen und erhitzt darauf langsam anheizend 5 Std. im Wasserbad unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen fügt man nochmals 16 g Aluminiumchlorid hinzu und überlässt das Gemisch sich wieder einige Zeit selbst. Zum Schluss erhitzt man 4 -5 Stunden im Wasserbad. Ein 5stündiges Schmoren im Ölbad bei 120—130°, wie es in der genannten Arbeit nach dem Abdestillieren des Schwefelkohlenstoffs und dem zweiten Zusatz von Aluminiumchlorid verlangt wird, erwies sich hier als zu kräftig, denn auch so kommt das Produkt nach erfolgtem Verjagen des Schwefelkohlenstoffs und vorsichtigem Zersetzen mit Eis und Salzsäure schmierig-rotbraun zu Tage und muss deshalb nach Aufnehmen mit Äther mit 2 n Natronlauge ausgezogen, angesäuert, wieder in Äther aufgenommen, gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert werden. So geht es bei 280—285° unter 30 mm, sich leicht zersetzend, über. Es erstarrt sofort und liefert aus Methylalkohol unter Zusatzt von Tierkohle feine farblose, in Natronlauge

80) B. 53, 2277 (1920).

81) A. 176, 30 (1875).

mit gelber Farbe lösliche Nadeln vom Schmp. 66—67°. Mit Eisenchlorid erhält man die typische Reaktion. Die Ausbeute beträgt bei Verwendung der angegebenen Mengen 6 g reines Produkt.

0,1492 g Sbst.: 6,06 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{14}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 14,4%. Gef. Cl 14,4%.

Der Körper verhält sich genau wie das analoge 6-Methylprodukt[82]).

4·6-Dipropionyl-resorcin.

1) Zur Verschiebung der Propionylgruppen des Dipropionats des Resorcins in die o-Stellung erhitzt man 5 g Dipropionat mit 15 g gutem Aluminiumchlorid langsam anheizend bis auf 180°, wo man 3 Stunden verweilt. Das Verschiebungsprodukt bildet mit dem Aluminiumchlorid eine nur durch geduldiges Erwärmen auf dem Wasserbad bezw. Kochen mit Wasser zu zersetzende Verbindung. Aus dem erhaltenen und erstarrten Öl gelangt man durch Umkristallisieren aus Alkohol zu 2 g des gewünschten Körpers.

2) Besser verfährt man analog der Vorschrift von Eykman[83]), indem man 10 g Ester im Ölbad (Thermometer im Kolben) auf 130° anheizt, 3 g geschmolzenes und gepulvertes Zinkchlorid hinzusetzt und unter Rühren die Temperatur steigert. Bei etwa 180° — soweit empfiehlt es sich, die Temperatur rasch ansteigen zu lassen — setzt die Reaktion ein, die sich durch Rotfärbung des Gemisches und Ansteigen der Temperatur im Kolben über die des Ölbades zu erkennen gibt. Nun stellt man den Brenner ab und entnimmt mit dem Thermometer Proben, bis diese mit wenig kaltem Methylalkohol verrieben körnig-kristallin erstarren, was nach etwa 10—20 Minuten der Fall ist. Nun giesst man das noch heisse Reaktionsgut in eine

82) a. a. O.

83) Chem. Weekblad II 59 72 (1905); C. 1905, 814.

Schale und verreibt das erkaltete rotbraune Produkt gründlich mit nicht zu viel Methylalkohol und saugt ab. Nach Wiederholung des Verreibens und Nachwaschen mit Methylalkohol erhält man 6 g Rohprodukt vom Schmp. 124°, während sich aus der Waschflüssigkeit noch geringere Mengen isolieren lassen. Die farblosen, aus Alkohol vorzüglich kristallisierenden Nadeln schmelzen bei 125—126°, zeigen die Eisenchloridreaktion und sind unlöslich in Petroläther, wenig löslich in Alkohol und Schwerbenzin, leicht löslich in Benzol, Eisessig und Aceton.

0,1166 g Sbst.: 0,2770 g CO_2; 0,0678 g H_2O.

$C_{12}H_{14}O_4$. Ber. C = 64,7 H = 6,4%.
Gef. C = 64,8 H = 6,5%.

III. Chromone mit unbesetzter 3-Stellung und zugehörige Cumarine.

2-Formylaceto-4-chlor-phenol.

Man gibt 3 g 2-Aceto-4-chlor-phenol, 4 g Ameisensäure-ester und 0,9 g Natrium in dünnen Scheiben oder Draht zusammen, wobei eine heftige Reaktion einsetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird das dunkelrote zähe Reaktionsgemisch (Vorsicht, Natrium!) in eiskalte, etwa 1 n Essigsäure gegossen und nach Verblasen des überschüssigen Esters abgesaugt. Nach dem Trocknen wird es mit Schwerbenzin heiss ausgezogen und die Ausbeute an Rohprodukt beträgt so 1,3 g. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Methylalkohol konnte der Schmp. auf 148—149° gebracht werden. Die farblosen, wenig beständigen Nadeln sind leicht löslich in Benzol, Eisessig, Aceton, schwerer in Petroläther, Benzin und Alkohol. Sie schmelzen unter Rotfärbung und Zersetzung.

0,0755 g Sbst.: 5,975 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_9H_7O_3Cl$. Ber. Cl 17,86%. Gef. Cl 17,65%.

Man tut gut, bei Bereitung dieses Körpers kleine Portionen anzusetzen.

6-Chlor-chromon[84]).

Durch Einwerfen des 2-Formylaceto-4-chlor-phenols in konz. Schwefelsäure erhält man unter Fluorescenzerscheinung nach dem Ausspritzen und Umkristallisieren aus Alkohol das bei 137—138° schmelzende 6-Chlor-chromon in quantitativer Ausbeute.

Kondensation des 2-Aceto-4-chlorphenols bezw. seines Propionates mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat.

4-Methyl-6-chlor-cumarin.

Ausser bei der Wiederholung des Wittig'schen Versuches[85]) erhielt man diesen Körper, wie zu erwarten, aus dem Acetat des 2-Aceto-4-chlor-phenols beim Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat unter den gleichen Bedingungen. Das Propionat desselben Acetophenols, das 2-Aethyl-6-chlor-chromon und 3·4-Dimethyl-6-chlor-cumarin geben sollte, lieferte unter Umesterung das gleiche Monomethyl-cumarin und durch Auffangen des als p-Nitrophenylhydrazon[86]) identifizierten Acetons wurde die Konstitution des gebildeten γ-Pyrons als des 2-Methyl-6-chlor-chromons[87]) bestimmt. Das

2-Methyl-6-chlor-chromon

selbst liess sich in 60% Ausbeute erhalten, als man das trockene Rohgemisch der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf das Propionat (5 g), das man zur Reinigung im Vakuum destillierte (Siedep. 14 mm, 200 –220°) mit 1,15 g Natrium in Alkohol über Nacht stehen liess und wie üblich[88]) aufarbeitete.

---

84) B. 54, 912 (1921).

85) B. 57, 90 (1924).

86) B. 40, 2255 (1907) mit dem p-Nitro-phenylhydrazon des Aethylmethyl-ketons (B. 37, 1793 (1904)) starke Depression in der Mischprobe.

87) B. 57, 91 (1924).

88) siehe Allgem. Teil.

2) Bei der Kondensation des Benzoates des 2-Aceto-4-chlor-phenols mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhält man aus 3 g nach 5stündiger Einwirkung bei 170° ca. 2,5 g schmieriges Produkt, das man trocken unter 10 mm von 185—200° destillierte. 1 g der halbfesten Masse überlässt man mit 0,2 g Natrium als Alkoholat versetzt sich selbst. Am nächsten Morgen wie üblich aufgearbeitet, konnte auch hier 4-Methyl-6-chlor-cumarin sowie 2-Methyl-6-chlor-chromon und 2-Aceto-4-chlor-phenol erhalten und identifiziert werden.

Kondensation des 2-Aceto-4-chlor-phenols bezw. seines Acetats mit Propionsäureanhydrid und Natriumpropionat.

8 g 2-Aceto-4-chlor-phenol oder seines Acetats (Umesterung!) erhitzt man 5 Stunden mit 8 g Natriumpropionat und 16 g Propionsäureanhydrid auf 190°. Die übliche Aufarbeitung liefert ein erstarrendes Gemisch vom Siedepunkt 192—206° unter 14 mm Druck. Seine alkoholische Lösung lässt man mit 2 g Natrium in wenig Alkohol vermischt, über Nacht stehen, nach dem Verdünnen mit Wasser filtriert man von wenig Rückstand, säuert das Filtrat mit Essigsäure an und nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Durchschütteln mit Natronlauge und Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt das

3·4-Dimethyl-6-chlor-cumarin

in einer Ausbeute von 5 g.

Die aus Schwerbenzin gereinigten farblosen Blättchen schmelzen bei 140—141° und sind wenig löslich in Petroläther und Benzin, löslich in Benzol, Alkohol und Eisessig, leicht löslich in Aceton.

0,0516 g Sbst.: 2,5 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{11}H_9O_2Cl$. Ber. Cl 17,0%. Gef. Cl 17,2%.

Der alkalische Auszug liefert nach dem Ansäuern, Ausäthern Verdampfen des Lösungsmittels und Ringschluss beim Aufkochen mit Eisessig-Salzsäure 1,3 g

2-Aethyl-6-chlor-chromon.

Aus Benzin farblose Nadeln vom Schmp. 137—138°. Ziemlich löslich in allen organischen Mitteln. Liefert beim Kochen mit Natronlauge die normale Spaltung. Das Verhältnis Chromon zu Cumarin betrug somit 1 : 4.

0,1321 g Sbst.: 6,31 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{11}H_9O_2Cl$. Ber. Cl 17,0%. Gef. Cl 16,9%.

Kondensation des 2-Aceto-4-chlor-phenols mit Buttersäureanhydrid und Natriumbutyrat.

Aus 3 g 2-Aceto-4-chlor-phenol, 3 g Natriumbutyrat und 6 g Buttersäureanhydrid erhält man ein Gemisch, das trocken der Vakuumdestillation unterworfen von 195 bis 210° (12 mm) übergeht. Durch Umkristallisieren aus eiskaltem Petroläther oder Schwerbenzin erhält man das

2-Propyl-3-butyro-6-chlor-chromon

vom Schmp. 65 –66° in weissen derben Nadeln, die sich am Lichte bräunen. Ausbeute 2,2 g.

0,0969 g Sbst.: 3,31 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{16}H_{17}O_3Cl$. Ber. Cl 12,1%. Gef. Cl 12,1%.

Löslichkeiten wie die der anderen 3-Acyl-chromone.

Eine geringe Menge einer in Petroläther unlöslichen Substanz, von der man abfiltrierte, stellt offenbar das

3-Aethyl-4-methyl-6-chlor-cumarin

dar; Schmp. 120 125°; zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

Kondensation des 2-Aceto-4-chlor-phenols mit i-Buttersäureanhydrid und i-Butyrat.

Wenn man 4 g 2-Aceto-4-chlor-phenol mit 12 g Isobutyrylchlorid und 16 g Natrium-i-butyrat 18 Stunden

im Ölbad erhitzt, gehen bei der Vakuumdestillation nach üblicher Aufarbeitung unter 12 mm bei 170—200° 3 g eines erstarrenden Gemisches über. Die Analyse deutete auf das erwartete Gemenge von 2-Isopropyl-6-chlor-chromon (15,9% Cl) und 2-Isopropyl-3-i-butyro-6-chlor-chromon (10,3% Cl).

0,1154 g Sbst.: 4,55 ccm n/10 $AgNO_3$.
Gef. Cl 13,9%.

Der Rest des Gemisches wurde mit 3 Atomen Natrium in der Kälte über Nacht stehen gelassen. Nach dem Zersetzen und Abfiltrieren von wenig Verunreinigung säuerte man mit Essigsäure an, filtrierte ab und nahm den Ringschluss mit Eisessig-Salzsäure vor. Ein Teil war zum Ausgangsphenol verseift, nur wenig war alkaliunlöslich. Nach doppeltem Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol schmelzen die schillernden Blättchen bei 52—53°. Es handelt sich um das

2-Isopropyl-6-chlor-chromon,

denn eine Mischprobe dieses Körpers mit dem auf dem Wege über das Diketon erhaltenen Produkte 1 : 1 erwies sie als identisch. Zur Analyse und weiteren Untersuchung reichte das Material nicht aus.

Das gleiche 2-Isopropyl-6-chlor-chromon erhält man bei der Einwirkung von 10 g Isobuttersäure-äthylester[89]) auf 3 g 2-Aceto-4-chlor-phenol unter Anwesenheit von 0,9 g Natrium in geringer Menge.

Kondensation des 2-Aceto-4-chlor-phenols mit Benzoesäureanhydrid und Benzoat.

Man erhitzt — wenn man nicht direkt Benzoesäureanhydrid verwenden will — 18 g Benzoylchlorid mit 28 g Natriumbenzoat zu seiner Bildung 1—2 Stunden im Ölbad auf 180°. Dann fügt man zu dem heissen Brei unter Rühren

89) M. 2, 684.

10 g 2-Aceto-4-chlor-phenol. Nach dem 10stündigen Erhitzen auf 210° lässt man etwas erkalten und verreibt das noch warme Reaktionsgemisch zur Entfernung von nicht umgesetztem Phenol, Benzoat und Anhydrid ausgiebig mit verdünnter Natronlauge. Das so erhaltene Produkt kocht man zur Entfernung der letzten Reste Anhydrid mit wenig Alkohol, während das erhaltene Gemisch von Flavon und Benzoylflavon in dem erkalteten Alkohol so gut wie ungelöst bleibt. Ausbeute 8 g vorgereinigtes Produkt. Eine Trennung des Gemisches liess sich nicht bewerkstelligen. Kocht man jedoch die alkoholische Lösung mit 2 Mol Natriumalkoholat 10 Minuten, so tritt bereits nach kurzer Zeit intensiv verstärkte Rotfärbung auf, der Ring hat sich geöffnet. Zugleich ist die Benzoylgruppe abgespalten und man erhält nach dem Verdünnen der kalten Lösung durch Ansäuern mit verdünnter Essigsäure das

2-Benzoylaceto-4-chlor-phenol,

das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 107 bis 108° schmilzt. Gelbe Nadeln oder derbe kleine Tafeln, alkalilöslich. Der Körper gibt eine rotviolette Färbung mit alkoholischem Eisenchlorid. Ausbeute 6,8 g.

0,1113 g Sbst.: 4,00 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{15}H_{11}O_3Cl$. Ber. Cl 12,9%. Gef. Cl 12,74%.

Schwer löslich in Benzol, löslich in Alkohol, leicht löslich in Eisessig und Aceton.

Kocht man das Diketon mit Eisessig-Salzsäure auf oder wirft es bei kleinen Mengen in konz. Schwefelsäure und spritzt es aus, so erhält man quantitativ das alkaliunlösliche

6-Chlor-flavon.

Aus Methylalkohol farblose Nadeln vom Schmp. 181°, wenig löslich in Petroläther, Benzin und Alkohol; löslicher in Eisessig, löslich in Benzol und Aceton.

0,1397 g Sbst.: 5,44 ccm n/10 $AgNO_3$,

$C_{15}H_9O_2Cl$. Ber. Cl 13,82%. Gef. Cl 13,80%.

Beim Behandeln des Gemisches von Flavon und Benzoylflavon mit Alkoholat (2 Mol) in der Kälte und Stehen über Nacht ist etwa $^1/_4$ angegriffen, d. h. zum Diketon aufgespalten, während der scheinbar unangegriffene Teil seine Benzoylgruppe verloren hat, also einheitliches Flavon darstellt. Durch gelindere Mittel als Alkoholat wird das Benzoylflavon überhaupt nicht verändert.

Benzoat des 2-Benzoylaceto-4-chlor-phenols.

1 Mol Natriumphenolat lässt man mit 1 Mol Benzoylchlorid in wenig über Natrium getrocknetem Benzol einige Stunden stehen, filtriert die gelbbraune Lösung von Kochsalz und verbläst das Benzol. Der Rückstand liefert nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol farblose Nadeln vom Schmp. 128,5—129°.

0,1130 g Sbst.: 2,9 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{22}H_{15}O_4Cl$. Ber. Cl 9,3%. Gef. Cl 9,1%.

Ziemlich schwer löslich in den gebräuchlichen Medien.

Versuche, aus diesen Körpern durch Wasserentziehung das 3-Benzoyl-6-chlor-flavon darzustellen, scheiterten.

IV. Benzo-γ-pyrone mit besetzter 3-Stellung.

1) Kondensation mit 2-Acyl-phenolen.

2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon[90].

1) Bei der Kondensation von 5 g 2-Propionyl-4-chlorphenol oder seines Propionates mit 10 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat erhält man nach 5stündigem Erhitzen auf 180° 6 g Rohprodukt, das sich bis auf wenig Phenol als einheitliches 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon erwies. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol zeigt es den Schmp. 106—107°. Es scheint bemerkenswert, dass Schumann diesen Körper aus p-Chlorphenol und Methyl-acetoessigester in 17% Ausbeute erhielt, während man den Reaktions-

90) B. 50, 1143 (1917) u. Schumann, Diss. Berlin 1916.

verlauf hier als nahezu quantitativ bezeichnen kann. Die Aufspaltung mit Natronlauge verlief normal.

Dagegen führte ein Versuch, zur Aufsprengung zum Diketon mit 1 g Dimethyl-chromon und 0,25 g Natrium in wenig Alkohol ausgeführt zu dem 2-Propionyl-4-chlor-phenol[91]), nachdem bei dem Verdünnen mit Wasser 0,2 g unangegriffenes Chromon in Flocken ausgeschieden und abgesaugt war. Beide Körper wurden identifiziert.

Die gleiche Verseifung erleidet das noch zu beschreibende 2-Aethyl-3-methyl-6-chlor-chromon.

2) 2 g Bernsteinsäure-ester des 2-Propionyl-4-chlor-phenols liefern beim Erhitzen mit 2 g Natriumacetat und 4 g Essigsäureanhydrid in 4 Stunden bei 190° unter Umesterung 1,3 g 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon.

3) Aus 3 g 2-Propionyl-4-chlor-phenol, 12 g Essigester und 1 g Natriumdraht erhält man nach gewöhnlicher Aufarbeitung am nächsten Tag 1 g 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon. Das zugehörige Oxyphenyl-diketon lässt sich schlecht reinigen; daher nahm man ohne es zu isolieren den Ringschluss vor.

2·3·6-Trimethyl-chromon[92]).

Aus 2,5 g 2-Propio-p-kresol[93]) erhält man mit 7 g Essigester und 0,75 g Natrium in der Kälte nach dem Verjagen des Essigesters unter Durchleiten von Luft 0,55 g Trimethylchromon vom Schmp. 103°, der mit dem in der Literatur verzeichneten genügend übereinstimmt. Die Spaltung mit Natronlauge führt zur 5-Homo-salizylsäure[94]) vom Schmp. 151°.

2-Aethyl-3-methyl-6-chlor-chromon.

Aus 5 g 2-Propionyl-4-chlor-phenol oder seinem Acetat erhält man beim Erhitzen mit 10 g Propionsäure-

91) Vgl. Simonis, „Chromone" S. 334.
92) Simonis u. Petscheck, B. 46, 2019 (1913).
93) v. Auwers, B. 36, 3892 (1903).
94) Simonis u. Petscheck a. a. O.

anhydrid und 5 g Propionat auf 190° nach 4 Stunden 5 g der aus eiskaltem Schwerbenzin umkristallisiert bei 66 bis 67° schmelzenden farblosen Nadeln.

0,1271 g Sbst.: 5,725 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{12}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 15,9%. Gef. Cl 16,0%.

Ziemlich löslich in Schwerbenzin, leicht löslich in den anderen Mitteln.

2-Chlormethyl-3-methyl-6-chlor-chromon.

5 g 2-Propionyl-4-chlor-phenol mit 10 g Chloracetylchlorid und 20 g chloressigsaurem Natrium ergeben nach 6stündigem Erhitzen auf 190° ca. 3 g Rohprodukt. Aus Benzin-Benzol unter Zusatz von Tierkohle gereinigt, schmelzen die farblosen derben Kristalle bei 125,5—126°.

0,0938 g Sbst.: 7,74 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{11}H_8O_2Cl_2$. Ber. Cl 29,2%. Gef. Cl 29,2%.

Kaum löslich in Schwerbenzin, löslich in Alkohol, leicht löslich in Benzol und Eisessig. Die Aufspaltung mit Natronlauge liefert 5-Chlor-salizylsäure.

Die Einwirkung von 8 g Bernsteinsäureanhydrid und 5 g Succinat auf 4 g 2-Propio-4-chlor-phenol lieferte nach 3stündigem Erhitzen auf 200° bereits völlige Verharzung.

$\alpha,\alpha',\beta,\beta'$-Tetramethyl-benzo-1·6-3·4-di[γ-pyron].

5 g 4·6-Dipropionyl-resorcin werden mit 15 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat 4 Stunden im Ölbad auf 170° gehalten. Das noch warme Gemisch giesst man in Wasser und kocht zur Zersetzung des Anhydrids mehrfach mit Wasser unter Zusatz geringer Mengen Soda aus. Beim Absaugen hinterbleiben 4,8 g Di-γ-pyron, das sich aus reichlich Alkohol umkristallisieren lässt und dessen farblose verfilzte Nädelchen den Schmp. 271—272° zeigen. Unlöslich in Petroläther und Benzin, schwer löslich in Alkohol und Benzol, etwas löslich in Eisessig und Aceton. Mit konz. Schwefelsäure bläuliche Fluorescenz.

0,1254 g Sbst.: 0,3261 g CO_2, 0,0583 g H_2O.
$C_{16}H_{14}O_4$. Ber. C = 71,1%. H = 5,2%.
Gef. C = 70,95%. H = 5,2%.

α,α'-Diphenyl-β,β'-dimethyl-benzo-1·6-3·4-di[γ-pyron].

Aus 2 g 4·6-Dipropionyl-resorcin, 8 g Benzoesäureanhydrid und 2 g Benzoat erhält bei 3½stündigem Erhitzen auf 200° nach wiederholtem Auskochen mit stark verdünnter Natronlauge 2,5 g Rohprodukt, das man zuvor zur Befreiung von wenig Schmiere mit Benzol verrieben und mit Alkohol nachgewaschen hatte. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Benzin schmelzen die farblosen verfilzten Nädelchen bei 261—261,5°. Der Körper ist schwer löslich in den gebräuchlichen Mitteln bis auf Benzol und Aceton, die ihn merklich aufnehmen. In konz. Schwefelsäure zeigt die gelbe Lösung eine geradezu prachtvolle Fluorescenz.

0,1824 g Sbst.: 0,5302 g CO_2, 0,0745 g H_2O.
$C_{26}H_{18}O_4$. Ber. C = 79,2%. H = 4,57%.
Gef. C = 79,3%. H = 4,60%.

Beim 4stündigen Kochen einer Probe mit 2 n Natronlauge erhielt man nach dem Ansäuern das Ausgangsprodukt, 4·6-Dipropionyl-resorcin, zurück, das man zur Reinigung umkristallisierte und identifizierte.

2-Methyl-3-äthyl-6-chlor-chromon.

Aus 5 g 2-Butyro-4-chlor-phenol, 5 g Natriumacetat und 10 g Essigsäureanhydrid bekommt man nach 2stündigem Erhitzen auf 180° 5 g Rohprodukt. Durchkneten mit kaltem Methylalkohol und Umkristallisieren aus dem gleichen Medium führt zu dem reinen Körper vom Schmp. 103—104°. Mutterlaugen sowie Waschalkohol wurden zur Prüfung auf Cumarin mit Natronlauge gekocht, jedoch liess sich nur etwas Salizylsäure neben noch unverändertem Chromon

fassen. Derbe farblose Nadeln, ziemlich löslich mit Ausnahme von Petroläther und kaltem Methylalkohol.

0,1448 g Sbst.: 6,47 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{12}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 15,9%. Gef. Cl 15,8%.

Acetat des 2-Oxy-2·3·3-trimethyl-6-chlor-8-aceto-chromanons.

5 g gereinigtes 2-Isobutyro-4-chlor-phenol kocht man mit 10 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat 5 Std. lang, zersetzt das überschüssige Anhydrid mit Wasser und destilliert die so erhaltenen 5 g des Rohproduktes im Vakuum: Siedep. bei 12 mm 176—179°. Nach dem Umkristallisieren aus wenig kaltem Methylalkohol schmelzen die farblosen Nadeln bei 79,5—80°.

a) 0,1764 g Sbst.: 5,513 ccm n/10 $AgNO_3$.

b) 0,1464 g Sbst.: 4,5 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{16}H_{17}O_5Cl$. Ber. Cl 10,92%. Gef. Cl a) 11,1, b) 10,9%.

Leichtlöslich in allen gebräuchlichen Medien.

Beim Kochen von 0,5 g Acetat mit 2 n Natronlauge am absteigenden Kühler geht im Verlauf einer Viertelstunde alles in Lösung. Durch Zugabe von p-Nitrophenylhydrazinchlorhydrat zu dem Destillat gewinnt man das rasch ausfallende gelbe p-Nitrophenylhydrazon das Methyl-isopropylketons vom Schmp. 105° nach dem Reinigen aus Alkohol. Es wurde mit einem Vergleichspräparat identisch befunden.

3-Aceto-5-chlor-salizylsäure.

Den alkalischen Destillationsrückstand säuert man an, reinigt die ausfallende Säure durch Umfällen aus Sodalösung und kristallisiert sie aus verd. Alkohol um. Die glänzenden Nadeln zeigen den Schmp. 173 bis 174°. Mit der 5-Chlorsalizylsäure geben sie eine Depression von 20°.

0,1046 g Sbst.: 4,94 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_9H_7O_4Cl$. Ber. Cl 16,53%. Gef. Cl 16,75%.

Löslich in Benzol, leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Aceton. Alkoholischer Eisenchloridlösung erteilt die Salizylsäure die bekannte Violettfärbung.

Der gleiche Zerfall des Acetats tritt augenblicklich beim Zusammenbringen mit Alkoholat ein.

Versuche zum Aufbau der 3-Aceto-5-chlor-salizylsäure.

1) 1 Mol 2-Aceto-4-chlor-phenol verwandelte man durch Zugeben von 1 Mol Natriumalkoholat, Abdampfen des Alkohols und scharfes Trocknen in das Phenolat. 5 g Phenolat erhitzte man in einer kleinen Retorte, die bis dicht an den Tubus in einem Ölbad sich befand, auf 110° und leitete einen langsamen Strom trockenen Kohlendioxyds über das Phenolnatrium. Im Verlauf von 4 Std. liess man unter mehrfachem Umrühren die Temperatur auf 200° steigen, wo man noch ca. 3 weitere Stunden verweilte. Nach dem Erkalten versetzte man mit Wasser, gab reichlich konz. Salzsäure hinzu und saugte nach mehrstündigem Stehen ab. Dem Rückstand suchte man durch Aufnehmen in Äther und Ausziehen mit 2 n Sodalösung die gewünschte Salizylsäure zu entziehen; doch hatte sich von ihr nicht die Spur gebildet, auch im Filtrat liess sich keine organische Säure nachweisen[95]).

2) Aus 2·3-Dimethyl-6-chlor-chromon stellte man sich durch Kochen mit 2 n Natronlauge 5-Chlor-salizylsäure her, die man mit 1 1/10 Mol Acetylchlorid zum 5-Chlor-aspirin[96]) veresterte. Schmp. 148°, Ausbeute 85%.

Mit der doppelten Menge Aluminiumchlorid vermischt begann bei 130° eine Reaktion. Nach 2½ Std., während deren die Temperatur nicht über 135° ging, wurde das Gemisch zersetzt und mit Soda verrieben. Nach dem Ausfallen liess sich die Säure aus Wasser umkristallisieren und es zeigte

95) Kolbe, J. pr. 10, 89 (1874).
96) A. 367, 263.

sich, dass Verseifung zur 5-Chlor-salizylsäure erfolgt war. Der Rest, der nicht in Soda hineinging, war unangegriffenes Aspirin. Auf weitere Synthesen wurde verzichtet.

2-Isobutyro-4-chlor-5-aceto-phenol.

Als man 1 g des Esters mit 8 ccm 30prozentiger Schwefelsäure 12 Stunden kochte, konnte man aus dem in Äther aufgenommenen Produkt mit Natronlauge ein beim Ansäuern ausfallendes Öl fassen. Man nahm es wiederum in Äther auf, verjagte diesen und destillierte das Öl. Die Temperatur stieg sofort auf 280°, und das Produkt ähnelte dem 2-Isobutyrophenol in allen Eigenschaften, wie Bildung eines schwer löslichen Natriumsalzes, Violettfärbung mit alkoholischem Eisenchlorid, Grünlichfärbung beim Stehen an der Luft, so dass an seiner Zusammensetzung kein Zweifel bestehen kann. Zu näherer Untersuchung reichte das Material nicht aus.

Versuche, ein Einwirkungsprodukt von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf Isobutyrophenon[97]) zu erhalten, schlugen fehl. Man kochte je 3 g Isobutyrophenon ½, 2 und 6 Std. mit 6 g Essigsäureanhydrid und 3 g Natriumacetat, zersetzte das Anhydrid, nahm in Äther auf und verjagte diesen, nachdem man bis zur alkalischen Reaktion mit 1 n Soda durchgeschüttelt hatte. Die Siedepunkte aller drei aufgearbeiteten Ansätze stimmten mit dem des Isobytyrophenons (10 mm 108 bis 110°) überein und die Identität wurde durch Mischschmelzpunkt der in das Semicarbazon[98]) überführten Proben erhärtet.

2-Methyl-3-phenyl-6-chlor-chromon.

Aus 3 g 2-Phenylaceto-4-chlor-phenol, 6 g Essigsäureanhydrid und 3 g Natriumacetat erhält man nach 1½stündiger Einwirkungszeit bei 180° 3,5 g Chromon. Aus ver-

97) B. 22, 3250 (1899).
98) Soc. 99, 1882 (1911).

dünntem Methylalkohol gereinigt schmelzen die farblosen, kantigen Blättchen bei 127 bis 128°.

0,1545 g Sbst.: 5,69 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{16}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 13,1%. Gef. Cl 13,0%.

Mässig löslich in Petroläther und Benzin, ziemlich löslich in Alkohol, leicht in Benzol, Eisessig und Aceton.

2·3-Diphenyl-6-chlor-chromon.

Aus 3 g 2-Phenylaceto-4-chlor-phenol, 6 g Benzoesäure-anhydrid und 3 g Natriumbenzoat erhält man nach 2stündigem Erhitzen auf 210° ein Reaktionsgut, aus dem man durch Kochen mit 2n-Natronlauge das beständige Diphenylchromon gewinnt. Aus Alkohol farblose Nädelchen vom Schmp. 178 bis 179°. Ausbeute 95%.

0,1562 g Sbst.: 4,81 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{21}H_{13}O_2Cl$. Ber. Cl 10,7%. Gef. Cl 10,9%.

Unlöslich in Petroläther und Schwerbenzin, wenig löslich in Benzol, ziemlich in Alkohol, Eisessig und Aceton. Mit Schwefelsäure grünliche Fluorescenz, Lösung unter Gelbfärbung.

Eine Probe kochte man mit 40prozentiger Kalilauge 16 Std. Nach dem Verdünnen und Absaugen vom gelben Phenolat des 2-Phenylaceto-4-chlor-phenols säuerte man das Filtrat an, nahm in Äther auf und entzog ihm mit Soda wenig 5-Chlor-salizylsäure, die nach Reinigung als solche erkannt werden konnte. Weiter schüttelte man mit Natronlauge durch und konnte so noch eine geringe Menge 2-Phenylaceto-4-chlor-phenol fassen, von dem man durch Einwerfen des abgesaugten gelben Salzes in Schwefelsäure mehr gewann. Beim vorhergehenden Trocknen dieses Phenolates auf dem Wasserbad sublimierte Benzosäure, die ebenfalls identifiziert wurde. Die Spaltung verläuft also im wesentlichen nach dem Ausgangsphenol und Benzoesäure.

Monoxim des 2·3-Diphenyl-6-chlor-chromons.

Eine Lösung von 0,7 g Hydroxylamin-chlorhydrat in wenig Wasser macht man mit Natronlauge alkalisch und gibt sie zu einer Lösung von 2,6 g des Diphenylchromons, die man 3 bis 4 Std. auf dem Wasserbade erwärmt, bis eine Probe beim Verdünnen klar bleibt. Aus Methylalkohol erhält man derbe, schwachgelbe Nädelchen vom Schmelzpunkt 206 bis 206,5°.

0,1210 g Sbst.: 3,4 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{21}H_{14}O_2NCl$. Ber. Cl 10,2%. Gef. Cl 10,0%.

Das Oxim bildet ein schwer lösliches Natriumsalz von gelber Farbe und dem Schmp. 230°. Schwer löslich in den gebräuchlichen Medien.

2) Kondensation mit 2-Oxy-ω-halogen-acetophenonen.

2-Methyl-3·6-dichlor-chromon.

Aus 5 g 2-Chloraceto-4-chlor-phenol[99]), 10 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat erhält man ein Produkt, das nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol gelbliche Blättchen vom Schmp. 155,5 bis 156,5° liefert.

0,1240 g Sbst.: 10,875 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{10}H_6O_2Cl_2$. Ber. Cl 31,0%. Gef. Cl 31,1%.

Etwas löslich in Petroläther, leichter in Benzin, leicht löslich in den anderen Solventien.

In der alkoholischen Mutterlauge liegt ein Gemisch vor, dessen Zusammensetzung aus Gründen der Materialbeschaffung beim entsprechenden 6-Methyl-chromon ermittelt wurde.

2·6-Dimethyl-3-chlor-chromon.

Aus 10 g 2-Chloraceto-4-methyl-phenol[100]), 20 g Essigsäureanhydrid und 10 g Natriumacetat erhält man nach

99) A. 405, 369 (1914).

100) B. 41, 4271 (1908).

5stündigem Erhitzen auf 190° ein Reaktionsgemisch, das man mit heissem Wasser zersetzt. Das abgeschiedene Produkt saugt man ab und löst es in konz. Schwefelsäure. Nach dem Ausspritzen mit Wasser saugt man das Gemenge ab, das man mit Natronlauge in 4,8 g 2·6-Dimethyl-3-chlorchromon und gut 2 g 2·6-Dimethyl-chromonol-3 zerlegt. Jenes schmilzt nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle bei 145 bis 146°.

0,1001 g Sbst.: 4,81 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{11}H_9O_2Cl$. Ber. Cl 17,0%. Gef. Cl 17,0%.

Wenig löslich in Petroläther, etwas in Benzin, leicht löslich in Benzol, Alkohol und Aceton. Indifferent gegen kaltes Alkali und konz. Schwefelsäure.

Das 2·6-Dimethyl-chromonol-3, das hier als Nebenprodukt auftritt, erhält man einheitlich auf folgendem Wege.

Acetat des 2·6-Dimethyl-chromonols-3.

Aus 5 g Bromaceto-4-methyl-phenol[101]), 10 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat gewinnt man nach 5½stündigem Kochen bei 180°, Zersetzen mit Wasser und einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol, reichlich 3 g des reinen Esters vom Schmp. 119,5–120,5°. Leicht lösliche, farblose Nadeln.

0,1263 g Sbst.: 0,3107 g CO_2, 0,0592 g H_2O.

$C_{13}H_{12}O_4$. Ber. C = 67,2, H = 5,2.

Gef. C = 67,1, H = 5,2.

2·6-Dimethyl-chromonol-3.

Beim Lösen des Acetats in konz. Schwefelsäure und Ausspritzen mit Wasser gewinnt man leicht das Chromonol. Aus Alkohol derbe glänzende Nadeln vom Schmp. 188–189°.

0,1072 g Sbst.: 0,2724 g CO_2, 0,0533 g H_2O.

$C_{11}H_{10}O_3$. Ber. C = 69,4 H = 5,3.

Gef. C = 69,3 H = 5,5.

---

101) Diss. Bangert.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,0094 g Sbst.: 0,1646 g Kampfer.

Δ 11,5°. Ber. M = 190. Gef. M = 198.

Unlöslich in Petroläther und Schwerbenzin, ziemlich löslich in Benzol, Eisessig, Aceton, mässig löslich in kaltem Alkohol. Der Körper zeigt eine Blauviolett-Färbung mit Eisenchlorid in Alkohol. Auffallend ist die Beständigkeit gegenüber kochenden Alkalien. Auch sonst zeigt sich das phenolartige Verhalten.

Der Versuch, die OH-Gruppe durch Brom zu ersetzen, indem man die Eisessiglösung des Chromonols mit Bromwasserstoff sättigte und im Druckrohr einen Tag auf 100° hielt, liess das Produkt unberührt.

Desgleichen blieb der Versuch des Ersatzes durch die Aminogruppe, indem man in die absolut-alkoholische Lösung trockenes Ammoniakgas einleitete, erfolglos.

Acetat des 2-Oxy-4-chlor-cumarons.

5 g 4-Chlorcumaranon[102]) erhitzt man 5 Std. mit 10 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat auf 180°. Nach dem Zersetzen mit Wasser nimmt man den Ester in Äther auf und entzieht der Lösung mit n/10 Natronlauge Säure und Salz. Nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers geht nach einem geringen Vorlauf die Gesamtmenge unter 20 mm bei 165–167° über. Schmp. nach dem Erstarren des Destillates 30,5–31°.

0,1624 g Sbst.: 7,68 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{10}H_7O_3Cl$. Ber. Cl 16,85%. Gef. Cl 16,76%.

Leicht löslich in den gebräuchlichen Solventien. In konz. Schwefelsäure verseift sich der Ester zum 4-Chlor-cumaranon.

2-Keto-1·2′-dehydro-1·2′-di[4-chlor-cumaran].

1) Kocht man das Acetat des 2-Oxy-4-chlor-cumarons 5 Std. mit 30prozentiger Schwefelsäure, so verwandelt sich

102) A 405, 370 (1914).

das Öl in rote Nädelchen von Seideglanz. Nach dem Auskochen mit Wasser und Alkohol schmilzt der fast unlösliche Körper bei 210 –211°; wenn man ihn in das auf 200° angeheizte Bad bringt. Bei langsamem Erhitzen des Paraffinbades jedoch wird er um 190° gelb und diese offenbar polymere Modifikation erweicht bei 321°.

2) Nach der Vorschrift von Fries[103]) lässt man eine mit Bromwasserstoff gesättigte Lösung von Cumaranon in Eisessig 24 Std. stehen. Das 4-Chlor-cumaranon bildet dabei das Dicumaran-derivat vom Schmp. 210 211°.

0,1093 g Sbst.: 6,75 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{16}H_8O_3Cl_2$. Ber. Cl 22,2%. Gef. Cl 21,9%.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,0108 g Sbst. 0,1142 g Kampfer.

Δ 11°. $C_{16}H_8O_3Cl_2$. Ber. M = 419. Gef. M. = 344.

Semicarbazon des 5-Chlor-cumaranons.

Während sich dieses beim Zusammengeben von 1 g 4-Chlor-cumaranon, in Alkohol, 0,8 g Semicarbazid-chlorhydrat und 0,6 g Natriumacetat, letztere in wenig Wasser, fast sofort bildet, liefert das Acetat des 3-Oxy-5-chlor-cumarons unter den gleichen Bedingungen Schmieren. Das Semicarbazon kristallisiert aus viel Alkohol in farblosen Nadeln, die bei 237– 238° unter Zersetzung schmelzen.

0,1244 g Sbst.: 5,5 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_9H_8O_2N_3Cl$. Ber. Cl 15,7%. Gef. Cl 15,7%.

Kaum löslich in den organischen Mitteln.

3) Darstellung der 3- und 4-Phenyl-cumarine.

Unter bestimmten Versuchsbedingungen tritt bei der Kondensation der 2-Acyl-phenole mit Säureanhydrid und Säuresalz die Chromonbildung völlig zurück, so dass man zu einheitlichen Cumarinen gelangt. Aus Gründen der Einteilung seien sie hier beschrieben.

103) B. 44, 114 (1911).

3-Phenyl-4-methyl-6-chlor-cumarin.

Aus 5 g 2-Aceto-4-chlor-phenol, 10 g Phenylessigsäure-chlorid und 12 g Phenylacetat erhält man nach 2stündigem Erhitzen auf 180° ein Reaktionsgemisch, das nach dem Auskochen mit 2 n Sodalösung und Verreiben mit warmer Natronlauge 6 g des Cumarins liefert. Aus Alkohol Nadeln von Seideglanz, die bei 190—191° schmelzen.

0,1485 g Sbst.: 5,488 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{16}H_{11}O_2Cl$. Ber. Cl 13,1%. Gef. Cl 13,1%.

Schwer löslich in allen Mitteln ausser Benzol und Aceton.

Zur Prüfung auf das zu erwartende 2-Phenylmethyl-6-chlorchromon kochte man die Mutterlaugen mit 2 n Natronlauge. Doch beim Ansäuern erschien einheitliches Cumarin und keine Spur Salizylsäure.

4-Phenyl-6-chlor-cumarin.

5 g 2-Benzoyl-4-chlor-phenol, 10 g Essigsäureanhydrid und 5 g Natriumacetat erhitzt man 40 Std. auf 210°. Nach dem Zersetzen erhält man 5,5 g Rohprodukt. Nach dem Reinigen aus Alkohol schmelzen die seideglänzenden Nadeln bei 147—148°.

0,1190 g Sbst.: 4,563 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{15}H_9O_2Cl$. Ber. Cl 13,8%. Gef. Cl 13,6%.

Unlöslich in Schwerbenzin, merklich löslich in Alkohol und Benzol, leicht löslich in Aceton.

3·4-Diphenyl-6-chlor-cumarin.

Aus 3 g 2-Benzoyl-4-chlor-phenol, 6 g Phenylessigsäurechlorid und 7 g Phenylacetat bekommt man nach 16stündiger Einwirkungszeit bei 210° und üblicher Aufarbeitung 2,3 g Rohprodukt. Reinigen aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle führt zu schwach gelben Nadeln vom Schmp. 163,5—164°.

0,1453 g Sbst.: 4,35 ccm n/10 $AgNO_3$.

$C_{21}H_{13}O_2Cl$. Ber. Cl 10,66%. Gef. Cl 10,61%.

Ausser in Benzol und Aceton schwer löslich in den organischen Mitteln.

V. Anhang:

Experimentelles zum Abschnitt „Aufklärung des Bangert'schen Dinitrokörpers".

Nitroketon des 1-Methyl-3-nitro-5-aceto-chinols.

1) In einer Schale versetzt man unter dem Abzuge 5 g 2-Aceto-4-methyl-phenol mit 5 ccm konz. Salpetersäure vom spez. Gewicht 1,5. Nach kurzer Zeit tritt unter starker Erwärmung die stürmische Reaktion ein, nach deren Abflauen man etwa nach 5 Minuten das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, wobei die braunrote Masse bald kristallin erstarrt. In dem vorliegenden Reaktionsgut haben wir ein Gemisch des gesuchten Körpers mit 2-Aceto-4-methyl-6-nitro-phenol[104]) erhalten, aus dem man durch mehrfaches Umkristallisieren das in Alkohol schwerer lösliche Nitroketon erhalten kann.

2) Besser jedoch verfährt man, indem man 5 g des scharf abgesaugten und mit Wasser gewaschenen Gemisches wiederum zur völligen Nitrierung in einer Schale mit 8 ccm konz. Salpetersäure und Wasser 1 : 1 versetzt, den Eintritt der Reaktion ev. durch schwaches Erwärmen beschleunigt, dann aber sofort vom Wasserbad entfernt und überhaupt eine zu heftige Einwirkung, die sich durch die Entwicklung nitroser Gase anzeigt, vermeidet. Ist eine Beruhigung der Reaktion eingetreten, so erwärmt man noch ca. ½ Std. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad. Dann gibt man Wasser zu der braunroten Masse, die bald körnig erstarrt und nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Alkohol 2,2 g der derben farblosen Prismen vom Schmp. 147—147,5° liefert[105]). In Alkohol gibt der Körper im Gegensatz zum 2-Aceto-4-methyl-6-nitrophenol[106]) keine Färbung mit Eisenchlorid; er ist in Natronlauge unlöslich.

104) Diss. Bangert.
105) Desgl.
106) Desgl.

1 g Nitroketon wurde mit 3 g Essigsäureanhydrid und 1 g Natriumacetat einmal 2, das andere Mal 6 Std. im Ölbad auf 170° erhitzt. Nach dem Eingiessen in Wasser und Zersetzten des Anhydrids mit Wasser von 60° erhielt man in beiden Fällen das unangegriffene Ausgangsprodukt quantitativ zurück.

2·6-Dinitro-p-kresol.

1) Durch mehrstündiges Kochen von 0,5 g Nitroketon mit schwach verdünntem Eisessig erhält man bei vorsichtigem Ausspritzen mit Wasser zunächst die Hauptmenge des unangegriffenen Produktes zurück, von der man absaugt. Aus dem noch weiter verdünnten Filtrat kristallisiert wenig 2·6-Dinitro-p-kresol.

2) 0,5 g Nitroketon übergiesst man mit überschüssiger ½ n Natronlauge und lässt in der Kälte stehen. Nach etwa 1 Stunde hat sich alles unter Rotfärbung gelöst und nach dem Ansäuern erhält man flockiges 2·6-Dinitro-p-kresol, das sich durch Umkristallisieren reinigen lässt.

3) Man übergiesst das Nitroketon mit 2 n Natronlauge im Überschuss und erwärmt auf dem lebhaft siedenden Wasserbad, wobei bald alles in Lösung geht. Beim Erkalten kristallisiert das prachtvoll rote Natriumsalz der Verbindung[107]) in derben Spiessen aus, deren Abscheidung durch Zusatzt von konz. Chlorkaliumlösung erheblich vermehrt werden kann. Nach dem Pulvern des abgesaugten und getrockneten Alkalisalzes versetzt man dieses mit 2 n Salzsäure, saugt ab und erhält so nach Reinigung aus schwach verdünntem Methylalkohol das Nitrokresol in einer Ausbeute von 80% auf Nitroketon berechnet. Die derben gelben Nadeln aus Methylalkohol oder langen ausserordentlich zähen und biegsamen Nadeln aus Schwerbenzin schmelzen bei 81—82° [108]). Der Körper gibt keine Eisenchloridreaktion

107) A. 224, 134.
108) Desgl.